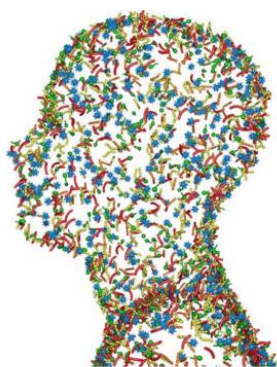
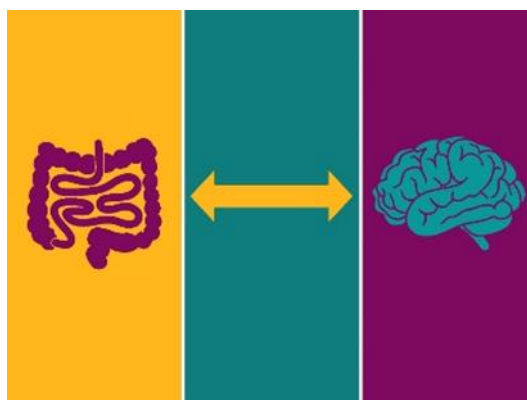




UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE ENFERMERÍA

Promoción de la salud mental, a través de la modulación de la microbiota del tracto digestivo, desde la Enfermería

Nursing supporting of mental health through interventions
driven to gut microbiota modulation



Trabajo Fin de Grado en Enfermería

Curso 2020/2021

Autora: Laura Pérez Estébanez

laura.perezes@alumnos.unican.es

Directora: Esther Tamayo Revuelta

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

“La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	2
Capítulo 1. LA MICROBIOTA HUMANA.....	4
1.1 Introducción a la microbiota	4
1.2 Composición y distribución de la microbiota	4
1.3 Evolución de la microbiota durante la vida	6
1.4 La microbiota intestinal y la salud	8
1.4.1 Homeostasis intestinal inmunológica	9
1.4.2 Homeostasis intestinal metabólica	10
1.4.3 Homeostasis intestinal y función cognitiva	11
Capítulo 2. LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL CEREBRO	11
2.1 Eje intestino-cerebro	12
2.1.1 Vía inmunológica	12
2.1.2 Vía neuroendocrina entérica	14
2.1.3 Vía metabólica.....	15
2.2 Disbiosis microbiana y enfermedades neuropsiquiátricas.....	16
Capítulo 3. FACTORES EXTERNOS MODULADORES DEL EIC.....	19
3.1 Dieta	19
3.2 Ambiente y estilos de vida	21
3.3 Consumo de fármacos.....	22
Capítulo 4. TERAPIAS DIRIGIDAS AL EIC EN SALUD MENTAL	22
4.1 Probióticos	23
4.2 Prebióticos.....	24
4.3 Simbióticos	25
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28
ABREVIATURAS.....	35

RESUMEN

La microbiota que habita en nuestro cuerpo, concretamente en el intestino, tiene un impacto importante en la salud, pues desarrolla una gran variedad de funciones, nos ayuda a digerir los alimentos que ingerimos, aporta nutrientes esenciales (vitaminas, aminoácidos y ácidos grasos), colabora con nuestro sistema inmunitario en la defensa frente a patógenos, etc. Por ello, afecta a la función metabólica hasta el punto de que, alteraciones en la microbiota (disbiosis) pueden contribuir de forma importante al desarrollo de enfermedades con una incidencia creciente como la obesidad, la diabetes o la enfermedad cardiovascular.

Más recientemente, se está investigando el impacto de la microbiota intestinal en la función cognitiva y el comportamiento humano, gracias a la comunicación bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central (*eje intestino-cerebro*, que incluye las vías inmunológica, endocrina y neural).

Este trabajo se centra en describir cómo, a través de esta comunicación, factores que afectan negativamente a la microbiota provocando disbiosis, influyen la función cognitiva y el comportamiento, contribuyendo a los trastornos neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, TEA, TDAH, adicción, ...). Por último, se comentarán posibles intervenciones terapéuticas promovidas desde la Enfermería dirigidas a la microbiota intestinal para mejorar la salud mental.

Palabras clave: Microbiota intestinal, eje intestino-cerebro, disbiosis, trastornos neuropsiquiátricos.

ABSTRACT

The importance of the microbiota that inhabits our body, specifically in the intestine, is widely proven today. It performs an enormous variety of functions in our body, such as helping us with digestion, providing essential nutrients (i.e. vitamins, amino acids, and fatty acids), collaborating with our immune system in host defense, etc. Consequently, gut microbiota affects host metabolism to point that, as demonstrated by animal experimental models and human association studies, microbial alterations (dysbiosis) may notably contribute to the risk of developing obesity, diabetes, and cardiovascular disease.

In recent years, the scientific community has been opening new lines of research to study to what extent our gut microbiota may affect our behavior and cognitive functions owing to the communication between the gut and central nervous system (gut-brain axis, including immunological, endocrine, and neural pathways).

Specifically, this work is focused on describing how factors, which negatively influence gut microbiota, thus causing dysbiosis, alter behavior and cognitive function, so contributing to neuropsychiatric disorders (anxiety, depression, ASD, ADHD, addiction ...). Finally, it is commented potential interventions from nursery driven to gut microbiota for the mental health promotion.

Keywords: Gut microbiota, gut-brain axis, dysbiosis, neuropsychiatric disorders.

INTRODUCCIÓN.

Justificación-Contextualización.

La relación entre nuestros hábitos diarios como podrían ser la dieta o el ejercicio físico, y nuestro estado de salud siempre ha sido un tema que me ha generado gran interés. Gracias a diferentes asignaturas de la carrera, y a las herramientas que esta me ha dado, he podido ir conociendo más de esta relación y comprobar cómo es mucho más compleja de lo que podía parecer.

Fue cuando empecé a indagar más en el tema cuando encontré el nexo común: la microbiota intestinal. En concreto, fue la conexión que existe entre dicha microbiota y las funciones neuronales, lo que más llamó mi atención. Es el potencial que tiene este campo de investigación, novedoso en comparación a otros, y el importante papel que puede tener la enfermería en él, lo que me animó a elegir el tema para mi trabajo de fin de grado.

Actualmente, la implicación de la microbiota de nuestro intestino en la modulación de la función cognitiva, y su relación causa-efecto, se está evidenciando mediante experimentos en animales y estudios de asociación en humanos. Aunque los resultados están siendo prometedores, los estudios causa-efecto en humanos son limitados, siendo mayormente de observación epidemiológica del comportamiento.

Para poder profundizar en la relación intestino-cerebro es necesario comprender cuáles son las vías de comunicación que utilizan estos órganos, ya que esto nos permitirá después entender cómo se producen los desequilibrios asociados a síntomas y patología y justificar las intervenciones terapéuticas como la alimentación saludable, los probióticos, el deporte o las técnicas de relajación.

Objetivos.

Objetivo general.

Se trata de un trabajo de revisión bibliográfica de un tema de actualidad, cuyo objetivo principal es conocer y explicar la relación entre el estado de nuestra microbiota intestinal y la salud mental, a través de la lectura de la evidencia científica.

Objetivos específicos.

El presente trabajo se centra en:

- Profundizar en el concepto de microbiota y su relación con el hospedador, siguiendo el concepto de holosimbionte.
- Describir el nexo que existe entre la alteración de la microbiota y la patogénesis de problemas relacionados con la salud mental.
- Aportar conocimiento al personal de enfermería para poder diseñar intervenciones en la dieta o el estilo de vida de pacientes que sufren una alteración de su salud mental o bien están en riesgo, con el fin de modular su microbiota intestinal en un sentido más saludable.

Metodología empleada.

Para desarrollar este trabajo de revisión bibliográfica actualizada, se ha realizado una búsqueda mediante combinación de descriptores recogidos por la National Library of Medicine (Medical Subject Headings, MeSH) y por la Biblioteca Virtual de Salud (Descriptores en Ciencias de la Salud, DeCS), empleando para ello operadores lógicos AND, OR, NOT:

- MeSH: Gastrointestinal microbiome, dysbiosis, mental disorders, probiotics.

- DeCS: Microbioma gastrointestinal, disbiosis, trastornos mentales, probióticos.

Se emplearon las siguientes fuentes de información:

1. Bases de datos electrónicas: PubMed-Medline, Cochrane Library Plus en español y Google académico.
2. Páginas oficiales de organizaciones, sociedades, asociaciones y fundaciones tales como: Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int>), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
3. Antes de realizar el trabajo se ha consultado material de clase de la asignatura de Fisiología Humana (Inmunología).

La bibliografía ha sido gestionada mediante la aplicación Mendeley y el estilo de citación adoptado, Vancouver.

Descripción de capítulos.

Esta revisión bibliográfica se divide en un total de 4 capítulos, en los que se describe la microbiota, específicamente la intestinal, y su conexión bidireccional con el cerebro y por tanto con la salud mental, a través de los siguientes capítulos:

- **Capítulo 1:** Introducción a la microbiota que habita en nuestro tracto gastrointestinal (TGI), explicando cuál es su composición, distribución y su evolución a lo largo de la vida del individuo; además se explica cómo influye la microbiota intestinal en el mantenimiento de la salud del individuo, participando en la homeostasis metabólica, inmunológica y cognitiva.
- **Capítulo 2:** Este capítulo intenta explicar el funcionamiento del conocido como eje bidireccional intestino-cerebro, que actúa como vía de comunicación entre la microbiota intestinal y la función cognitiva. Se hará énfasis en el papel de la serotonina en este eje y en la modulación del estado de ánimo. Además, se describirá cómo las alteraciones de la microbiota intestinal pueden influir en los desórdenes del estado de ánimo, del comportamiento y en patologías neurodegenerativas.
- **Capítulo 3:** Se expondrán aquellos factores externos al individuo que son capaces de afectar negativamente a la composición de la microbiota, causando disbiosis. Entre ellos se encuentran los relacionados con el entorno (higiene, enfermedades infecciosas, ...) y los estilos de vida (la dieta, el consumo abusivo de antibióticos, el estrés, el consumo de alcohol, drogas, etc.).
- **Capítulo 4:** Este capítulo describe intervenciones terapéuticas basadas en la suplementación alimentaria con probióticos, prebióticos o simbióticos, dirigidas a modular la microbiota intestinal para restaurar su composición y función normal, a fin de lograr un cambio positivo en la salud mental. Además, se explica el papel que puede desempeñar la Enfermería en dar a conocer los hallazgos científicos más recientes acerca de cómo nuestro estilo de vida afecta a la microbiota y, en consecuencia, a la función cognitiva, con el objetivo final de promover hábitos que mejoren la salud mental.

Capítulo 1. LA MICROBIOTA HUMANA

1.1 Introducción a la microbiota

En 1991, Lynn Margulis fue la primera persona que empleó el término "holobionte" para hacer referencia en un principio a la relación biológica existente entre un hospedador y un único simbiote (1). Posteriormente, el significado se fue ampliando para definirse como un hospedador que aloja a una comunidad de microorganismos, con la que establece una relación simbiótica él, y que actualmente conocemos como microbiota, conformando juntos un holobionte (2). El número de microorganismos que forman esta microbiota o microflora en el ser humano se había llegado a calcular como 10 veces superior al de las propias células de nuestro cuerpo, sin embargo, una estima más reciente indica que su número estaría muy próximo al número de células humanas, siendo el ratio aproximado 1:1 (3).

Unos años después, en 2008, Iliana Zilber-Rosenberg y Eugene Rosenberg introdujeron el concepto de "hologenoma" a través de la "teoría de la evolución del hologenoma". Este término hace referencia a la suma del genoma del hospedador junto al de los microorganismos con los que establece la relación simbiótica (4).

En el caso del ser humano, la información del genoma de los microorganismos, también llamado microbioma, es mayor a la del propio huésped, presentando 20.000 genes la persona y más de 33 millones la microbiota.

Uno de los principios de esta teoría establece que las alteraciones provocadas por factores estresantes del ambiente en el hologenoma, van a repercutir tanto en el genoma del hospedador como en el de la microbiota, siendo esta última quien desarrolle un cambio más rápido. Otro principio trata de cómo estos microorganismos simbiotes se transmiten entre generaciones del hospedador, lo cual supuso un tema de argumento entre la comunidad científica (5).

Diez años después, los mismos autores de la teoría, realizaron una revisión donde concluyeron que los cambios rápidos en el genoma de la microbiota (microbioma) facilitaban la adaptación del holobionte a los constantes cambios del ambiente (6).

En 2012, el prestigioso biólogo y profesor de la Universidad de California, Rob Knight, fundó junto al antropólogo y microbiólogo Jeff Leach, el American Gut Project (AGP; <http://americangut.org>), una mezcla entre el Earth Microbiome Project (EMP) y el Human Food Project (HFP). El objetivo de este proyecto es, a través de un masivo estudio de cohortes de recogida de muestras, descubrir información sobre la microbiota intestinal humana y cómo está relacionada con la salud y los estilos de vida.

Gracias a este proyecto se pudo comprobar cómo entre individuos, el genoma de sus microbios se diferencia más que el propio genoma humano, convirtiéndose así la comunidad bacteriana intestinal en una huella microbiana identificativa (7).

1.2 Composición y distribución de la microbiota

La microbiota normal del cuerpo humano, está compuesta mayoritariamente de bacterias, aunque también conviven otras poblaciones de microorganismos, como arqueas, virus, hongos y protozoos, los cuales colonizan casi cualquier parte de nuestro cuerpo (8,9). A lo largo de la vida, la microbiota se va adaptando a los cambios que acontecen en las diferentes partes colonizadas, de modo que se va creando una especie de mapa. Toda la superficie corporal que se encuentre en contacto con el exterior se haya colonizada por comunidades de microorganismos, siendo los lugares que más microorganismos albergan el intestino, la boca, los genitales, la piel y las vías respiratorias.

Cada región puede estudiarse como un hábitat para estas comunidades, y cada variante genómica de la microbiota tiene afinidad por colonizar un determinado lugar. Es importante tener en cuenta el estado de dicho hábitat o nicho, para lograr una comunidad heterogénea y correctamente formada. En un individuo sano, cada uno de estos nichos va a estar ocupado por su propia microbiota, dificultando así la colonización de posibles patógenos externos (10).

Por su impacto en la fisiología de todo el organismo, la mayor parte de la investigación se ha centrado en las bacterias que habitan en el intestino. Sin embargo, posibles interacciones de otros microorganismos con su hospedador se están comenzando a estudiar y aún queda mucho por descubrir. Por ejemplo, los virus presentes en el intestino no muestran evidencia de asociarse a procesos patológicos, sino que podrían estar contribuyendo a la homeostasis intestinal al estar evolucionando con su hospedador (5).

La microbiota intestinal, que agrupa a más de un billón de bacterias por gramo de heces y más de 1000 especies distintas, con un metabolismo anaerobio la gran mayoría, está compuesta por los siguientes filos y sus respectivos géneros (8):

- Bacteroidetes (Bacteroides y Prevotella), bacterias Gram negativas.
- Firmicutes (Lactobacillus, Faecalibacterium, Roseburia, Clostridium, Streptococcus, Bacillus, y Staphylococcus entre otros), bacterias mayormente Gram positivas.
- Actinobacterias (Bifidobacterium las más representativas), bacterias Gram positivas.
- Proteobacterias (Escherichia a destacar), bacterias Gram negativas.

También se pueden encontrar Verrocumicrobia o Fusobacterias. De todas ellas, las Bacteroidetes y Firmicutes constituyen un 90% del total de bacterias presentes en el intestino de un individuo sano y adulto.

A lo largo del tracto gastrointestinal (TGI), estas comunidades de microorganismos, mayoritariamente bacterias, se vuelven más complejas y numerosas (figura 1). El pH ácido del estómago, debido a la presencia del jugo gástrico necesario para el proceso de digestión, convierte a esta región en un área hostil para el crecimiento de bacterias, acogiendo así a aquellas resistentes a este pH, como son los estreptococos y los lactobacilos (11).

En la parte más proximal del intestino delgado (duodeno y yeyuno), donde se secretan sales biliares y jugos pancreáticos, se completa la digestión y los nutrientes son absorbidos. Las condiciones de esta zona, junto al peristaltismo, hace más difícil a las bacterias asentarse por lo que la diversidad bacteriana, así como su cantidad, es menor a otras zonas del TGI como el colon. Así, en ciertas enfermedades como es el síndrome del intestino irritable donde la motilidad intestinal es inferior, se produce un sobrecrecimiento bacteriano.

Por otro lado, el colon o intestino grueso es la última estructura del TGI y se encarga de recibir aquellas sustancias que no se han podido digerir en el intestino delgado, de absorber el agua y de formar los productos de desecho o heces. Las condiciones que presenta, como el mayor tiempo de tránsito, hacen mucho más favorable la colonización de bacterias en él (5). La composición de bacterias que se encuentran en esta región final es la misma que la que se encuentra en las heces (12).

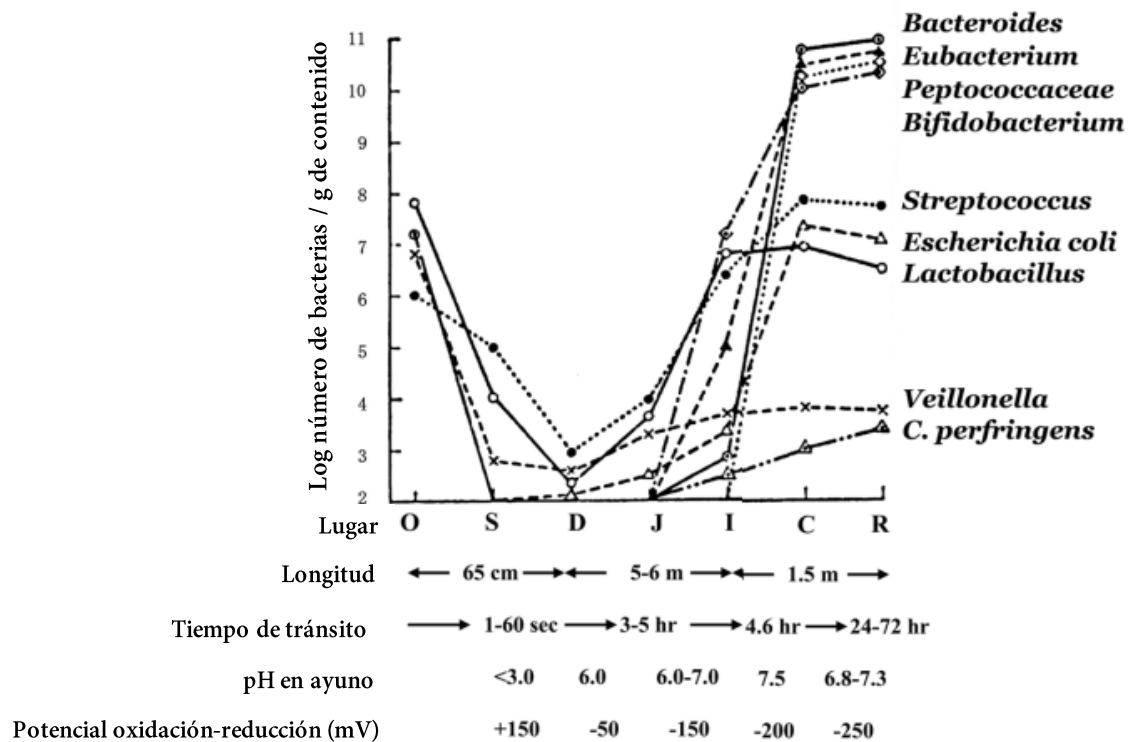


Figura 1. Microbiota de varias regiones del tracto gastrointestinal del ser humano: cavidad oral (O), estómago (S), duodeno (D), yeyuno (J), íleon (I), colon (C) y recto (R). Tomada de ¹².

1.3 Desarrollo de la microbiota durante la vida

Con el paso de los años el organismo humano va sufriendo una serie de cambios que también afectan a la microbiota intestinal. Durante las etapas de la vida, desde el momento del parto hasta la tercera edad, estas comunidades de bacterias van a ir volviéndose más diversas, cambiando de composición, así como de funciones, con el fin de poder adaptarse con los cambios fisiológicos y de estilo de vida, como puede ser el cambio de alimentación (13).

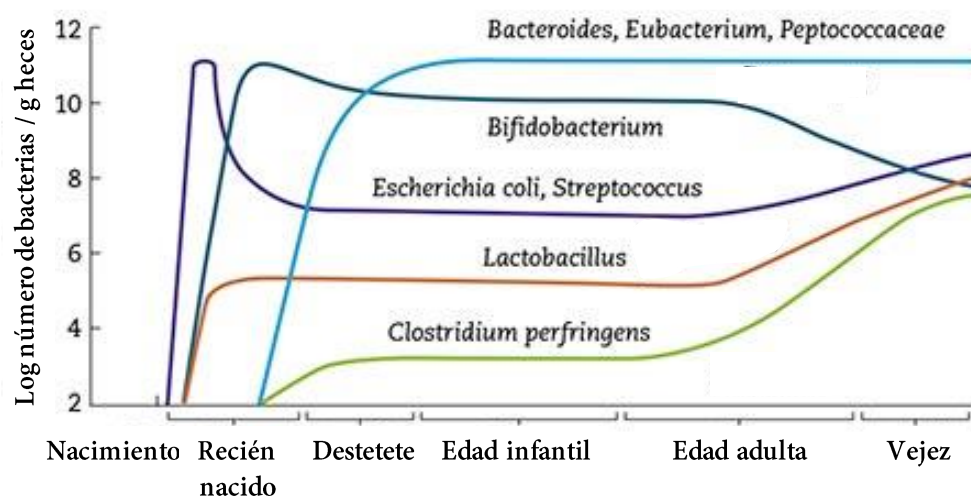


Figura 2. Cambios en la microbiota intestinal con el aumento de edad. Tomada de ¹².

Durante el periodo de gestación, el feto vive en un entorno libre de microorganismos, aunque en los últimos años se ha ido redescubriendo un nuevo entorno microbiano en la placenta (14). Durante los meses de gestación, la madre va a experimentar cambios en su microbiota intestinal, con un aumento de proteobacterias y bifidobacterias, y en la vagina con mayor colonización de lactobacilos. En el parto vaginal muchas de estas bacterias se van a transmitir al recién nacido, colonizando su TGI. En cambio, en aquellos recién nacidos mediante parto por cesárea, se observan cómo estas comunidades se invierten, siendo más abundantes aquellas especies comunes de la piel como los estreptococos y estafilococos, mientras que el número de lactobacilos es inferior.

Algunos estudios indican que estas diferencias significativas en la diversidad de la microbiota intestinal, desaparecen a partir de los 6 meses de vida (15); aunque aún faltan muchos estudios para llegar a una conclusión clara sobre el impacto que tiene el canal del parto en el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante.

El tipo de lactancia también parece influir en el desarrollo de la microbiota. La lactancia materna, que actualmente es el método de primera elección, es realmente importante en el desarrollo del sistema inmunológico (SI) del recién nacido, al aportarle anticuerpos y otros componentes bioactivos, además de bacterias del género de los estreptococos y estafilococos.

La presencia de hidratos de carbono complejos en la leche materna permite el desarrollo de bifidobacterias, predominantes durante el periodo de lactancia. Por otro lado, la leche de fórmula no contiene aquellos factores que van a contribuir a la maduración del sistema inmune ni otros nutrientes, aunque algunas actualmente estén incorporando bifidobacterias (5).

Al final de la lactancia, las condiciones del intestino al comenzar con la dieta sólida, favorecen la colonización de Bacteroidetes. Estas bacterias van a crear una especie de barrera contra patógenos en la mucosa intestinal, mientras que van a ayudar al asentamiento de otro grupo bacteriano: los Firmicutes. Dentro de este grupo o filo, se encuentra el género *Clostridium*, encargado de fabricar metabolitos de fermentación beneficiosos para el intestino y su epitelio.

La infancia es el periodo donde más cambios experimenta la microbiota intestinal ya que, al igual que el cuerpo del niño, esta está aprendiendo a adaptarse al mundo que le rodea. Su composición es muy sensible a factores tanto internos (genética) como externos (dieta, consumo de antibióticos, enfermedades, etc.).

A partir de los 3 años de edad, la microbiota intestinal ya se considera que ha alcanzado la etapa adulta. Se ha vuelto más diversa y estable ante posibles factores estresantes, es decir, a pesar de sufrir alteraciones, la microbiota consigue recuperarse y volver al punto de partida. Esto es lo que se conoce como “resiliencia microbiana”. Aunque si estos factores externos son bruscos y prolongados en tiempo, la microbiota puede sufrir durante esos primeros años cambios permanentes, llevando al niño a sufrir enfermedades autoinmunes o a desarrollar obesidad (indicar referencia bibliográfica de dónde se ha obtenido esta información).

Cuando el individuo llega a una edad avanzada, la microbiota que había tenido variabilidad y plasticidad, se vuelve más sensible a los cambios externos y menos diversa, como ocurría en los primeros años de vida. Disminuyen las bifidobacterias, y, por otro lado, aumentan las enterobacterias y los microorganismos oportunistas.

Por otro lado, la ratio de Firmicutes/Bacteroidetes en las personas ancianas parece no mostrar diferencias significativas con respecto al de la etapa infantil (16). Diferentes estudios han mostrado que, en la última etapa vital, aun existiendo rasgos generales comunes, los cambios en la microbiota son muy variables entre individuos (17). En este periodo, comienzan los problemas de salud asociados generalmente a la edad, como una ralentización del tránsito intestinal con el consiguiente estreñimiento, procesos inflamatorios, desórdenes de tipo

cognitivo y existe más riesgo de aparición de tumores; además pueden influir factores externos como la mala alimentación o el mayor consumo de medicamentos.

En general, aún hace falta más evidencia científica que demuestre si son estos procesos fisiopatológicos los que alteran la microbiota intestinal, o si, por el contrario, es la pérdida de diversidad microbiana la que lleva al proceso de enfermedad.

1.4 La microbiota intestinal y la salud

Las bacterias que colonizan nuestro intestino llevan a cabo funciones protectoras, estructurales y metabólicas, esenciales para mantener la salud del organismo, tales como la defensa de vías aéreas frente a patógenos, la cicatrización de la piel, el control de la inflamación, la secreción de neurotransmisores, o el fortalecimiento de la barrera del intestino, entre otras.

En el estudio de estas diversas funciones se ha podido ver que, debido a la gran variabilidad de la microbiota entre individuos, las mismas funciones pueden ser llevadas a cabo por diferentes bacterias, y por tanto es difícil delimitar cada función a una comunidad bacteriana concreta. Es por ello que la teoría de las alianzas microbianas se vuelve importante, es decir, en función de las necesidades del organismo, los ensamblajes microbianos pueden combinarse (5).

Con el paso de los años, se dan cambios en las necesidades del organismo, de modo que la microbiota se va adaptando y especializando, surgiendo así una relación de simbiosis entre la microbiota y su hospedador que beneficia a ambos.

Además, las actividades metabólicas de las bacterias del intestino afectan a diferentes órganos y sistemas de nuestro cuerpo, como son los pulmones, el cerebro, el hígado, el sistema cardiovascular, el sistema inmunitario, etc. Los metabolitos derivados de la microbiota, como es el butirato (ácido graso de cadena corta derivado del proceso de fermentación de glúcidos en el colon) o el HDAC (inhibidor de histona deacetilasa, impide que las células tumorales se multipliquen), son sustancias que conectan los procesos fisiológicos del huésped con la microbiota intestinal, por lo que actualmente son los más estudiados (9).

Por todo ello, el objetivo de los abordajes terapéuticos dirigidos a la microbiota intestinal es lograr una homeostasis tanto metabólica como inmunológica, e incluso cognitiva, donde la microbiota intestinal actúa como mediador entre la salud y la enfermedad.

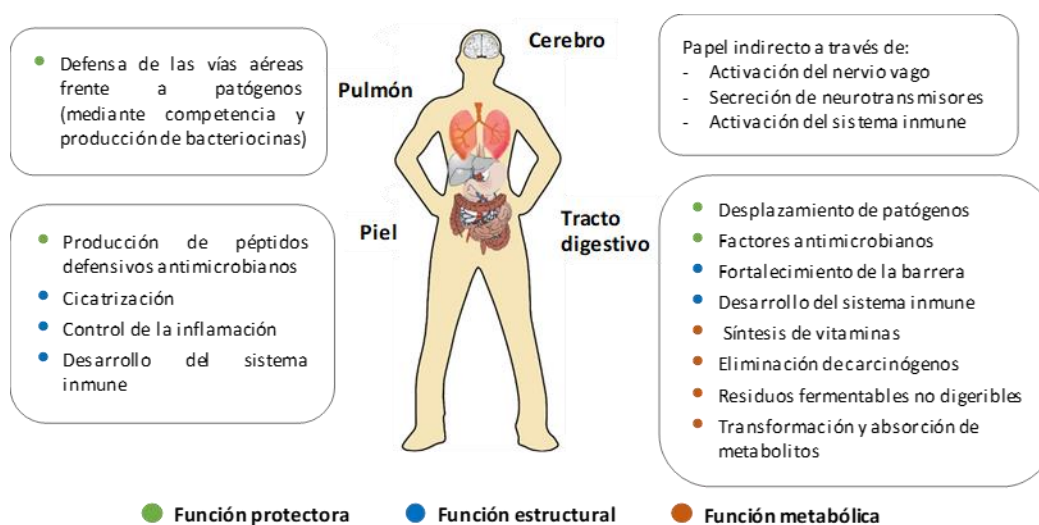


Figura 3. Principales funciones de la microbiota en el cuerpo humano. Adaptada con permiso de ⁸.

1.4.1 Homeostasis intestinal inmunológica

El sistema inmunitario del intestino aloja un 70% del total de células inmunitarias que hay en nuestro cuerpo. Esto es vital, puesto que el TGI se ve sometido a una gran cantidad de posibles patógenos y sustancias externas que pueden resultar dañinas para el organismo. La importante función de los microorganismos para mantener la homeostasis inmunológica, se puede apreciar en ratones que carecen de microbiota, mostrando defectos en los tejidos linfáticos asociados al intestino, además de menos y más pequeños ganglios linfáticos, menores niveles de linfocitos B y, en consecuencia, menor producción de IgA intestinal secretada (18).

Aunque la microbiota no sea la única responsable en el desarrollo del SI, siendo el factor genético fundamental, la evolución de esta durante los primeros años de vida es de gran relevancia inmunológica.

En el intestino, el epitelio está recubierto en su cara luminal por el mucus, el cual está compuesto mayormente por mucinas (unas glicoproteínas que favorecen la colonización bacteriana en su capa externa) y conforma la primera barrera de defensa pues hace que los microbios tanto patógenos como comensales, aniden en él y no penetren la barrera epitelial. Existe un pacto de no agresión mediante el cual esta microbiota comensal y el organismo establecen una relación de simbiosis: estas bacterias adheridas al mucus pueden nutrirse de aquello que ingerimos, a la vez que estas nos ayudan a digerir ciertos constituyentes de los alimentos (como la fibra) y no intentan invadirnos.

En caso de estar alterada la barrera mucosa este pacto podría llegar a romperse. Entonces la microbiota comensal podría atravesar esta barrera, y nuestro SI pondría en marcha la segunda barrera de defensa, constituida por las células de la inmunidad innata, que liberarán defensinas, péptidos antimicrobianos (PAMs) y además reconocerán y fagocitarán a las bacterias. A la vez, las bacterias habituales pueden aprovechar la situación, como el *Enterococcus faecalis* o el *E. coli*, y convertirse en patobiontes, con el riesgo para el organismo que esto supone.

Por otro lado, las bacterias patógenas no están sujetas a ningún pacto e intentarán invadir. En caso de lograrse esta invasión del epitelio por bacterias patógenas, entrará en acción la tercera barrera de defensa, constituida por los linfocitos de la inmunidad adaptativa. Así, macrófagos y células dendríticas innatas estimuladas por los componentes bacterianos, activarán a los linfocitos, los cuales producirán citoquinas, anticuerpos y contribuirán a la inflamación y a la retirada de los patógenos en el intestino.

La diversa microbiota intestinal de los vertebrados, en comparación a la de los invertebrados, ha podido contribuir a la especialización y evolución del SI, desarrollando respuestas y mecanismos de defensa más efectivos frente a los posibles patógenos. Esto puede deberse a la necesidad del sistema de adaptarse a dicha microbiota comensal y permanecer inactivo frente a ella (5).

En ciertas enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal, debido a errores de nuestro SI se considera a la microbiota comensal o a nuestras propias células como potenciales patógenos, activándose mecanismos de defensa e inflamación aberrantes.

1.4.2 Homeostasis intestinal metabólica

La microbiota intestinal, en especial aquella que coloniza el colon, va a cumplir importantes funciones gracias al constante suministro de nutrientes que les llega, a la lenta velocidad del tránsito en esta zona y al entorno anaerobio que permite la fermentación. Estas funciones se podrían resumir en: la síntesis de vitaminas y degradación de xenobióticos, metabolismo de

carcinógenos y polifenoles, digestión de carbohidratos no digeribles, proteínas y grasas; además de la transformación de metabolitos y su absorción (8).

Entre todas ellas, es de destacar la digestión de polisacáridos no digeribles, también conocidos como carbohidratos complejos o fibra. Las pectinas, la celulosa o los fructanos, que se encuentran en las verduras, frutas, hortalizas o legumbres, alimentos fundamentales en cualquier dieta, van a llegar al colon intactos, debido a que nuestro organismo no es capaz de realizar su digestión.

Es aquí cuando la microbiota actúa mediante la hidrólisis enzimática; por ejemplo, algunas especies de Bacteroidetes, fermentan estos polisacáridos, produciendo metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Entre estos AGCC destacarán el acético y el propiónico, que a su vez que encargarán de regular procesos de la homeostasis energética: la gluconeogénesis y la lipogénesis; por otro lado, el ácido butírico, producido por Firmicutes, se encarga de mantener la barrera epitelial y tiene un efecto antiinflamatorio (19).

Otros compuestos con grandes beneficios para el organismo pero que tampoco somos capaces de digerir sin ayuda, son los polifenoles, presentes en varias frutas y verduras. Estos tienen propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas, son antioxidantes y ofrecen protección cardiovascular. La capacidad de nuestra microbiota para digerir estos compuestos y producir metabolitos, para que puedan absorberse en el epitelio del colon, varía entre un 30% y un 50% entre individuos, estableciéndose así metabolitos diferentes entre individuos (5).

1.4.3 Homeostasis intestinal y función cognitiva

Una de las funciones más desconocidas hasta la fecha, pero que genera gran interés entre la comunidad científica, es la aquella que desarrolla la microbiota intestinal más allá del tracto gastrointestinal, en el cerebro.

La comunicación entre el tracto digestivo y la función cerebral es bien conocida desde hace tiempo, siendo un claro ejemplo de ello los experimentos de Pavlov sobre el condicionamiento del comportamiento en perros. En ellos, el estímulo del sonido de una campanilla estimulaba la salivación. Por otro lado, el proceso de digestión de alimentos desencadena la liberación de hormonas neuroendocrinas que transmiten al cerebro la señal de saciedad.

El desarrollo de técnicas de aislamiento y cultivo de los microorganismos comensales, ha permitido conocer el importante papel de la microbiota intestinal como mediadora de esta comunicación.

En las últimas décadas, se han llevado a cabo estudios para conocer las relaciones causa-efecto entre la microbiota gastrointestinal y la función cerebral, y cómo afectan al comportamiento. En la actualidad se están desvelando algunos mecanismos moleculares que están detrás de dichas relaciones.

Así, varios estudios preliminares en modelos animales han mostrado que el estrés puede alterar la composición de la microbiota intestinal y que patógenos entéricos pueden afectar al comportamiento. En 2004, un estudio mostró que ratones libres de microbiota (en inglés, Germ-Free, GF) tenían aumentada la respuesta hormonal al estrés. En 2011 varios estudios en ratones encontraron que la pérdida de microbiota o la alteración de la microbiota convencional (p.ej. mediante el tratamiento con antibióticos) producía cambios en la expresión génica en el cerebro, en el desarrollo del sistema nervioso y en el comportamiento. Entre los cambios que afectaban a regiones cerebrales específicas, se encontraron diferencias en la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que se modula con la ansiedad y la depresión, en la expresión de varios receptores de neurotransmisores, así como en la tasa de reposición de ciertos neurotransmisores como la serotonina (20).

Posteriormente, el avance en las técnicas de secuenciación génica permitió una mejor caracterización de la microbiota intestinal humana y el impacto de los cambios que sufre a lo largo de la vida en el desarrollo neural y la aparición de enfermedad (figura 4). El proceso de maduración y desarrollo de la microbiota intestinal parece ir en paralelo con el neurodesarrollo. Así, se han encontrado asociaciones entre patologías relacionadas con alteraciones en el comportamiento (autismo, depresión, ansiedad...) y cambios en las comunidades microbianas (21).

El siguiente capítulo aborda cómo la microbiota afecta a las vías de comunicación entre el tracto gastrointestinal y el cerebro, que conforman el denominado “eje intestino-cerebro”.

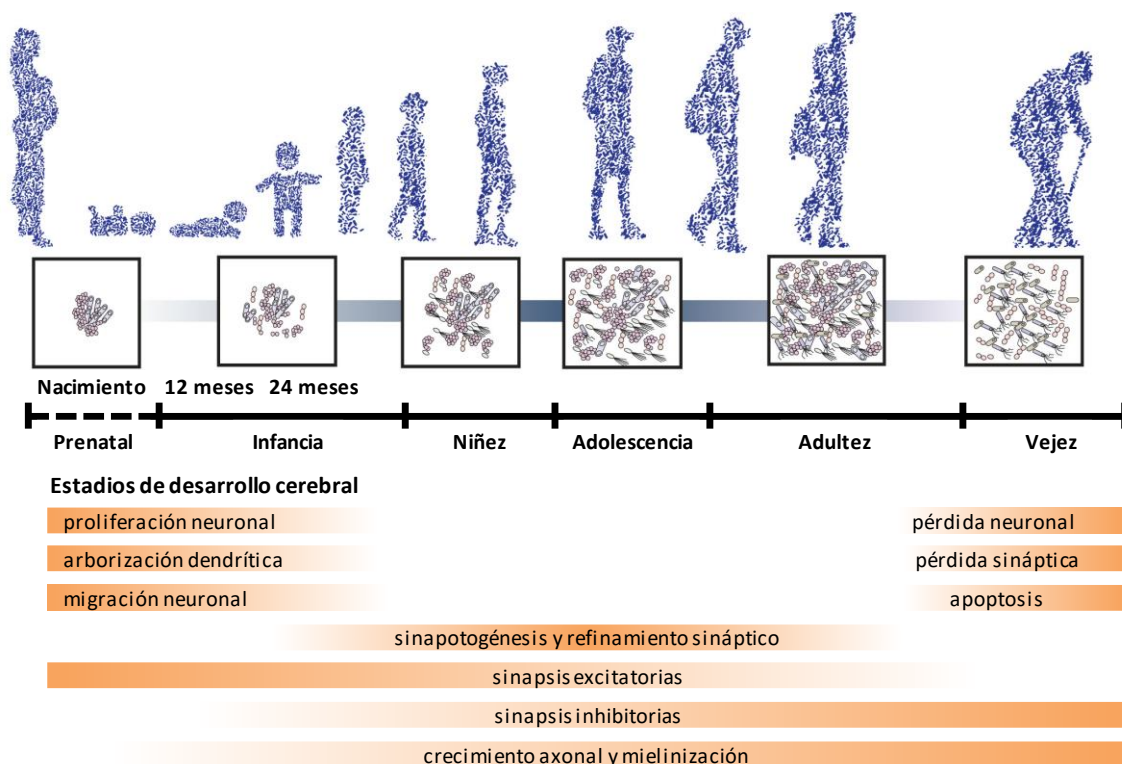


Figura 4. Cambios en la diversidad de la microbiota a lo largo de la vida y su influencia en el desarrollo y actividad neurológica (Traducida de ²²).

Capítulo 2. LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA SALUD MENTAL

Según la OMS, en los últimos años está aumentando considerablemente el conocimiento sobre cuán importante es la salud mental para el correcto desarrollo del individuo, y la necesidad de destinar más recursos para su investigación. Falta aún mucha información que permita a la comunidad científica mejorar los tratamientos actuales, así como el descubrimiento de nuevas líneas terapéuticas. Actualmente la depresión es una de las principales causas de discapacidad, y el suicidio es la segunda causa de muerte en el rango de edad entre los 15 y los 29 años. Las personas que padecen enfermedades mentales graves mueren de forma más prematura que aquellos que no las padecen, además siguen sufriendo el estigma y la discriminación por parte de la sociedad. Y aunque en algunos países más desarrollados, estos tratamientos son relativamente accesibles, en la muchos de lugares del mundo, especialmente aquellos más desfavorecidos, siguen sufriendo la falta de atención en estos problemas de salud (23).

En estos últimos años, ha ido surgiendo una nueva línea de investigación que ha permitido la búsqueda de nuevos abordajes y terapias en la salud mental: la conexión entre la microbiota intestinal y nuestro cerebro. Se han encontrado cinco evidencias principales que sustentan la

existencia de esta conexión: 1) estudios en roedores carentes de microbiota (ratones GF) descubrieron modificaciones a nivel del cerebro; 2) el suministro de determinadas cepas de bacterias a ratones les causaba alteraciones en el comportamiento y estudios de microbiota intestinal en humanos con patologías neurológicas apoyaron esta asociación; 3) estudios poblacionales en personas expuestas a infección ha mostrado alteraciones en el eje intestino-cerebro; 4) estudios preclínicos de administración de antibióticos, en la primera etapa de la vida o en la vida adulta, tiene efectos de larga duración en el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso entérico (SNE); 5) hay amplia evidencia clínica de que la encefalopatía hepática podría ser tratada, en líneas generales, mediante antibióticos modificadores de la microbiota intestinal (22).

2.1 Eje intestino-cerebro (EIC)

La relación existente entre el sistema gastrointestinal y la función cerebral era ya conocida en la antigua Grecia, cuando el padre de la medicina moderna, Hipócrates proclamó que “Toda enfermedad comienza en el intestino” (Hipócrates a.c. 460 – a.c. 370 BCE). Aunque la autoría de esta proclama es cuestionada, su contenido ha suscitado gran interés en medicina desde entonces.

Durante la Ilustración, médicos ingleses observaron que el intestino contenía gran cantidad de terminaciones nerviosas, pasando a ser considerado como “el gran cerebro abdominal”.

En el siglo XIX, Ivan Pavlov demostró la comunicación desde el cerebro al intestino durante el desarrollo de reflejos condicionados, en los que un estímulo percibido y procesado por el cerebro de un perro generaba actividad en el sistema digestivo (el sonido de una campana se asociaba a la comida y tras repetición del estímulo, con el tiempo, el sonido producía salivación) (24).

Posteriormente, se descubrió que, en el proceso normal de la digestión, la secreción de diferentes mediadores (grelina, insulina, colecistoquinina...) influyen a nivel cerebral generando saciedad, evidenciando una comunicación desde el intestino al cerebro (25). Además, fueron encontrándose evidencias de la influencia de los procesos del tracto digestivo en las emociones y los procesos cognitivos (26).

Nació así el concepto de “eje intestino-cerebro” (EIC), también conocido como “eje cerebro-intestino-microbiota”, que parece ser la clave de la relación que existe entre la función cognitiva y la microbiota que habita en el intestino (27). Se trata de un complejo sistema de comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC). A través de este eje el cerebro controla funciones del tracto digestivo tales como la motilidad intestinal, la secreción, la producción de mucus y la permeabilidad intestinal; a su vez, el tracto gastrointestinal emplea este eje para enviar mensajes al sistema nervioso central (SNC) que influyen en la función cerebral, el estado de ánimo y el comportamiento. Para ello, el EIC se sirve de un conjunto de diferentes vías de señalización interconectadas, que involucran a conexiones neurológicas directas, a señales endocrinas y a factores inmunológicos. En el centro de la modulación de estas vías está la microbiota intestinal, que es además una variable cambiante, que puede afectar al estado salud-enfermedad (figura 5). Así, el papel de los microorganismos del intestino en este eje de comunicación intestino-cerebro ha despertado gran interés científico, dado el potencial terapéutico de su modulación para dirigir la función cerebral en los trastornos neuropsiquiátricos (28-30).

A continuación, se describen las principales vías que integran el EIC y cómo afectan a las funciones del SNC.

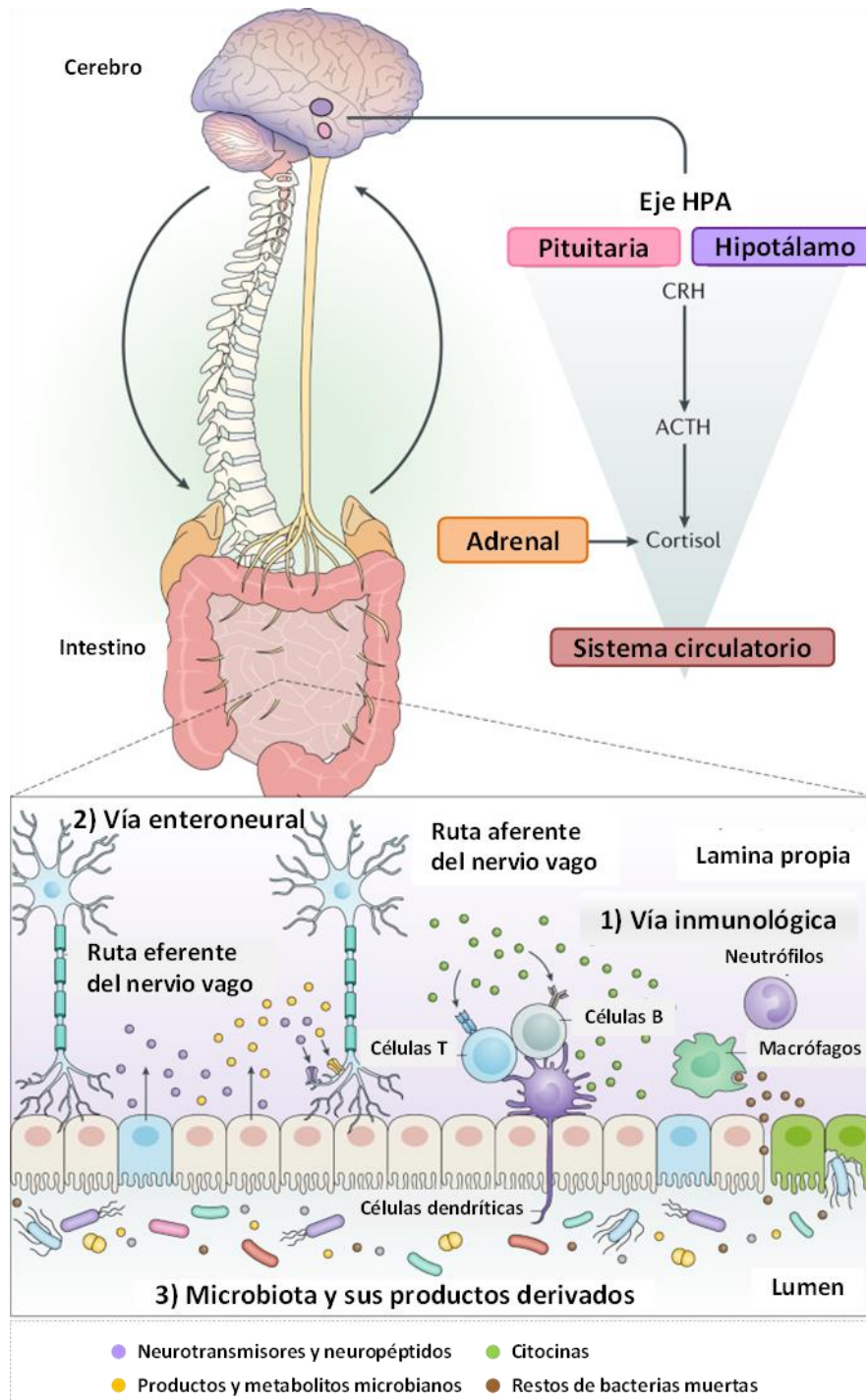


Figura 5. Rutas de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro. Adaptada de ³⁰.

2.1.1 La vía inmunológica

La mucosa intestinal alberga la mayor concentración de células inmunitarias, que regulan la relación microbiota-huésped (figura 5, vía 1). En condiciones normales, estas células permiten el alojamiento de la microbiota sobre la barrera epitelial, promoviendo un ambiente antiinflamatorio (31).

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, ante determinados estímulos (dieta rica en grasas y azúcares, tabaquismo, abuso de antibióticos, estrés, etc.) la composición de la microbiota puede alterarse reduciéndose su diversidad (situación de “disbiosis”), y se produce

un desequilibrio que lleva al sobrecrecimiento de patobiontes, a la rotura de la barrera epitelial intestinal permitiéndose entonces la translocación de bacterias a la lámina propia y, en consecuencia, a la activación de una respuesta inflamatoria local mediada por citoquinas, que puede convertirse en sistémica, afectando a órganos distantes como el cerebro.

Las bacterias y los productos microbianos pueden pasar a la circulación entérica y de ahí a la sistémica, causando un estado de inflamación crónica de bajo grado. Aunque en situaciones normales las citoquinas inflamatorias (como IL-1 e IL-6) no cruzan la barrera hematoencefálica hasta el cerebro, existe evidencia de cómo podrían pasar esta barrera a nivel del hipotálamo, donde esta es más deficiente, pudiendo entonces afectar a la microglía. Además, se activará el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), con la consiguiente liberación de cortisol por la corteza suprarrenal, que es el mayor potenciador de lo que conocemos como estrés. Existe evidencia de cómo la alteración del eje HPA, y por tanto la respuesta de estrés de nuestro organismo, puede afectar al eje intestino-cerebro. Un aumento de los niveles de cortisol en sangre provoca cambios en la musculatura intestinal, pudiendo afectar a la motilidad intestinal y además aumenta la permeabilidad intestinal, potenciando la respuesta inflamatoria comentada (32).

2.1.2 La vía neuroendocrina entérica

El intestino, al igual que el resto de órganos, informa al cerebro acerca de su estado para que el SNC le dé instrucciones para ir adaptando su función a las necesidades circunstanciales (el famoso proceso de homeostasis/alostasis). En el intestino esta transmisión se aglutina en el sistema nervioso entérico (SNE), que además de regular diferentes aspectos de la motilidad y secreción intestinal envía señales aferentes al cerebro (figura 5, vía 2).

Recientemente se ha descubierto que, algunas células enteroendocrinas del epitelio intestinal, establecen sinapsis con neuronas sensoriales, incluidas las del nervio vago. Se les denomina “neuropods” y podrían explicar cómo se transducen las señales sensoriales (relacionadas con los alimentos o con los microorganismos) desde el intestino al cerebro mediante neurotransmisiones rápidas (33).

Aunque los mecanismos exactos a través de los que la función bacteriana influye a nivel neuronal permanecen aún desconocidos, hay evidencias que indican un papel importante para el nervio vago o neumogástrico, uno de los 12 pares craneales con funciones motoras y sensitivas que inerva gran cantidad de órganos (faringe, el esófago, la laringe, la tráquea, los bronquios, el corazón, el estómago, el páncreas, el hígado y vísceras abdominales). Sirve para hacer llegar la información parasimpática del sistema nervioso autónomo al cerebro. A través de las terminaciones que inervan el intestino, es capaz de comunicar al cerebro el estado de infección (presencia de virus, alteraciones en la microbiota...) o incluso de translocar hasta él algunos virus como el de la gripe.

En un estudio realizado en ratones sanos, Bravo J.A. et al. descubrieron que la eliminación de *Lactobacillus rhamnosus* tras una vagotomía en edades tempranas, aumentaba el riesgo de ciertos desórdenes del estado del ánimo, como la ansiedad o la depresión. Además, observaron que la administración de estas bacterias, reducía la elevación de corticosterona inducida por el estrés, un glucocorticoide liberado junto al cortisol (34).

Estas bacterias poseen la calificación QPS (*Qualified Presumption of Safety*), lo que significa que la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) considera a estas bacterias seguras para introducirlas en la dieta alimentaria.

Por otro lado, el intestino también puede influir en el cerebro, a través de los denominados neuropéptidos, que actúan como importantes mediadores dentro del SNC y entre neuronas y otros tipos celulares, como las células enteroendocrinas. Son capaces de actuar como neurotransmisores y, algunos de ellos, también actúan como hormonas.

Se conoce que el péptido P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el neuropéptido Y (NPY), el polipéptido intestinal vasoactivo, el péptido YY (PYY), la somatostatina o el factor liberador de corticotropina (CRF), son factores que pueden tener importantes funciones en la conexión bidireccional entre el cerebro y el intestino. Concretamente, el NPY, es uno de los más abundantes y actúa como neurotransmisor en el EIC, puesto que está relacionado en el control de procesos inflamatorios, el dolor, las emociones, el estado de ánimo, la función cognitiva, el estrés, la ingesta y la homeostasis energética. Así, dentro del eje, este neuropéptido puede cumplir sus funciones en distintos niveles:

- Influenciando la vitalidad de determinadas bacterias del intestino.
- Modificando las funciones del intestino.
- Regulando la actividad del SI.
- Protegiendo de alteraciones del comportamiento provocadas por cambios inmunológicos.
- Inhibiendo la transmisión en la médula espinal y el tronco encefálico.
- Protegiendo del impacto que tiene el estrés sobre el EIC.

Determinados nutrientes y productos de la digestión estimulan la liberación de PYY y de péptidos tipo glucagón (GLP-1 y GLP-2) por las células enteroendocrinas L del colon y el íleon distal. Metabolitos producidos por la microbiota (p.ej. bifidobacterias) durante la fermentación de fibras indigeribles, como los ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato, propionato), son capaces de estimular a estas células a liberar neuropéptidos.

A su vez, existe evidencia de que el NPY influencia en las funciones y diversidad de la microbiota intestinal (35), mientras que GLP-1 participa en generar la sensación de saciedad, por lo que afecta a la actividad metabólica, la composición y el crecimiento de la microbiota.

2.1.3 La vía metabólica

Además del mencionado efecto de los AGCC procedentes del metabolismo fermentativo, se han encontrado evidencias sobre cómo la microbiota intestinal es capaz de influenciar el eje HPA, el sistema central de respuesta a estrés, a través de la producción de metabolitos con actividad neuroendocrina (figura 5, vía 3).

El triptófano es un aminoácido esencial que podemos encontrar en alimentos ricos en proteínas. Alimentos con un alto índice glucémico o alta carga glucémica también aumentan la disponibilidad de triptófano. Una vez es absorbido en el intestino por los enterocitos, pasa al torrente sanguíneo, donde puede existir libre o unido a una fracción de albúmina. Cuando se encuentra en la circulación puede atravesar la barrera hematoencefálica, para llegar al SNC y participar en la formación de melatonina y serotonina (o 5-hidroxitriptamina, 5-HT) por las neuronas.

Sin embargo, más del 90 % del total de serotonina se origina gracias a las células enterocromafines de la mucosa intestinal, que transforman el triptófano en serotonina mediante la acción de la enzima triptófano hidrolasa (Tph) y la L-aminoácido aromático descarboxilasa (36,37).

En el metabolismo del triptófano existen dos vías principales a través de las cuales puede convertirse en serotonina, o bien puede tomar la vía de la quinurenina y convertirse en otros metabolitos, como el ácido quinurénico.

Los desequilibrios en la microbiota pueden generar una desviación de mayor cantidad de triptófano hacia la vía de la quinurenina, reduciendo la disponibilidad de triptófano para la síntesis de serotonina a nivel cerebral, provocando una disminución de los niveles de

serotonina. Hay síndromes como la depresión cuyo mecanismo de acción principal es el déficit de serotonina (38).

La serotonina es una sustancia neurotransmisora, tanto en el sistema nervioso como en el intestino. Está relacionada con una amplia variedad de funciones, entre ellas se encuentran: el sueño, el apetito, la temperatura, la motilidad intestinal o la sensación de dolor.

Su papel en la regulación del estado de ánimo, está ampliamente demostrada, siendo los inhibidores de la receptación de serotonina, que aumentan la circulante, los fármacos más utilizados en el tratamiento de enfermedades como la depresión o la ansiedad crónica (5).

Algunos estudios indican que la microbiota intestinal tiene un importante papel en el aumento de los niveles de la serotonina tanto en sangre como en el colon a través del enzima Tph. Parece que algunas bacterias formadoras de esporas de la microbiota intestinal, como *Corynebacterium*, *Streptococcus thermophilus* y *Escherichia coli* K-12, ciertos lactobacilos, u otras bacterias como *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia alvei*, promueven la síntesis de 5-HT (37,39).

Por otro lado, el ácido quinurénico es un antagonista de los receptores inotrópicos de glutamato, y aunque aún no está clarificado, existe evidencia sobre esta sustancia y su relación con síntomas cognitivos y de comportamiento en desórdenes mentales como la esquizofrenia (40).

Además de promover la liberación de neurotransmisores por las células del huésped, la microbiota intestinal es capaz también de producir algunos de ellos. Por ejemplo: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden producir ácido gamma-aminobutírico (GABA) que es el principal neurotransmisor inhibitor del SNC y participa en el control de la ansiedad; *Escherichia*, *Bacillus* y *Saccharomyces* pueden producir noradrenalina; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia*, y *Enterococcus* pueden producir serotonina; *Bacillus* puede producir dopamina, relacionada entre otros con la atención ejecutiva (movimiento) y la motivación y el *Lactobacillus spp.* puede producir acetilcolina, implicada en la memoria. Aunque no es tan sencillo que estos neurotransmisores actúen directamente en el cerebro pues, aunque puedan atravesar la mucosa del intestino y pasen al torrente sanguíneo, es poco probable que puedan cruzar la barrera hematoencefálica. Es por ello que la vía de actuación sea indirectamente a través del SNE.

Por último, los AGCC derivados del metabolismo fermentativo de la microbiota actúan como inhibidores de la histona-deacetilasa, llevando a un aumento en la transcripción génica en neuronas activas (41).

En resumen, las señales emitidas por la microbiota intestinal son recogidas por el sistema nervioso entérico y por el sistema inmunitario intestinal, que las transmiten mediante mediadores (neurotransmisores, factores inflamatorios, metabolitos, ...) al SNC y éste, en parte mediante la estimulación del eje HPA, envía señales de vuelta que modifican la fisiología del tracto digestivo (p.ej. el cortisol aumenta la permeabilidad intestinal) y del sistema inmunitario, lo cual a su vez, tendrá consecuencias sobre el metabolismo y el crecimiento de la microbiota.

A continuación, se explicará cómo los cambios que alteran el contenido de la microbiota llevando a una reducción en su diversidad (disbiosis), pueden conducir a la aparición de desórdenes de tipo mental.

2.2 Disbiosis microbiana y enfermedades neuropsiquiátricas

La microbiota, como se ha mencionado anteriormente, participa ya sea de manera directa o indirecta en la modulación de múltiples funciones neuronales y neuroendocrinas, pudiendo por ello afectar a la capacidad cognitiva, al comportamiento o al estado de ánimo.

Por ello, el importante papel del eje bidireccional entre el cerebro, el intestino y su microbiota en la interconexión de los sistemas nervioso, endocrino e inmune, se hace más evidente en situaciones de desequilibrio y pérdida de la homeostasis en la composición y función del ecosistema microbiano, conocidas como disbiosis. Como se ha mostrado en la figura 4, hay determinadas etapas de la vida, como la etapa postnatal y la adolescencia, donde ocurren grandes cambios en la maduración de la microbiota intestinal y el cerebro, constituyendo “ventanas temporales críticas” en las que el eje microbiota-intestino-cerebro es clave en el neurodesarrollo. Por ello, la manipulación del eje en esos momentos podría evitar el riesgo de trastornos neurológicos que pueden afectar a la salud mental el resto de la vida. Por otro lado, en la vejez, se da un declive de la diversidad microbiana y de la función cerebral, lo que conduce a procesos neurodegenerativos que podrían ser ralentizados mediante una modulación dirigida del eje.

La influencia de la microbiota en la salud mental ocurre mediante: su participación en la producción y modulación de neurotransmisores, los cuales están involucrados en diferentes enfermedades mentales (42); desequilibrios químicos en el cerebro; cambios en las rutas neuroendocrinas; promoción de estados inflamatorios o del estrés (43).

En consecuencia, la disbiosis intestinal podría afectar al cerebro mediante múltiples mecanismos (44):

- 1) Aumento de la permeabilidad intestinal: permitiría el paso de sustancias inflamatorias (componentes bacterianos, citocinas, quimiocinas, ...) al torrente sanguíneo y de este al SNC, atravesando la barrera hematoencefálica, pudiendo causar neuroinflamación. Ello tendría consecuencias sobre el comportamiento del individuo.
- 2) Síntesis de neuropéptidos implicados en la dopamina, noradrenalina, serotonina, la fenilalanina, tirosina y/o el triptófano, que serían absorbidos a través del epitelio intestinal a la circulación y de ahí al SNC vía barrera hematoencefálica.
- 3) Incremento de la síntesis de compuestos nocivos (amoníaco, fenoles, indoles, sulfuro y aminos).
- 4) Activación/desactivación del sistema nervioso autónomo.
- 5) Modulación del factor neurotrófico derivado del cerebro y del microARN, que influyen en la expresión génica del hipocampo.
- 6) Acción inmunomoduladora: los componentes microbianos, así como los metabolitos derivados de la microbiota, pueden influenciar la actividad de las células inmunitarias, promoviendo acciones inflamatorias.

Aunque es difícil concluir conexiones causa-efecto entre la disbiosis y la patogenia de las enfermedades mentales, debido a la falta de metodología y técnicas analíticas y/o a los cambios que la propia patología o los fármacos empleados en su tratamiento provocan sobre la microbiota intestinal, hay evidencia científica de una posible implicación causal. Así, hay estudios en animales donde la transferencia de microbiota fecal o de metabolitos derivados de ella es capaz de inducir ciertos rasgos del comportamiento. Por otro lado, estudios clínicos realizados en humanos muestran cómo la restauración de la microbiota intestinal puede prevenir y tratar ciertos desórdenes mentales, a través de la regulación de las respuestas de estrés que elabora el organismo, y que a su vez activan rutas inmunes y neuroendocrinas (43).

Hay evidencias de la posible implicación de la microbiota en múltiples enfermedades neuropsiquiátricas de naturaleza variada, como la depresión, la esquizofrenia o el autismo, donde la cognición se ve alterada (procesos del pensamiento que contribuyen a la función ejecutiva, la toma de decisiones y la resolución de problemas).

La **ansiedad** y la **depresión** son dos de los desórdenes más comunes globalmente, y su incidencia continúa creciendo cada año de manera alarmante, siendo más de 300 millones de

personas las que sufren depresión a nivel global en la actualidad (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>). Los comportamientos ligados a la ansiedad están asociados a neurotransmisores como la noradrenalina, la dopamina o la serotonina, y a sus principales metabolitos.

Estudios llevados a cabo en ratones por Diaz Heijtz et al. en 2011, mostraron que los animales desprovistos de microbiota (GF) muestran un comportamiento menos ansioso y mayor actividad motora, en comparación con animales colonizados con microbiota normal sin determinados patógenos (SPF). Estas diferencias eran además revertidas por la colonización de ratones GF con microbiota gastrointestinal de los animales SPF (45).

En cuanto a la microbiota humana asociada a la ansiedad o la depresión, estudios recientes han encontrado que *Bifidobacterium adolescentis* y *Bifidobacterium dentium*, pueden estar relacionadas con los estados ansiosos y depresivos mediante la producción de GABA (el principal neurotransmisor inhibidor asociado a ansiedad y depresión) o a través de la regulación del sistema serotoninérgico, respectivamente (46,47).

Recientemente se está investigando el papel del EIC en trastornos de **adicción**, principalmente en el alcoholismo. Se ha evidenciado que el consumo abusivo de sustancias psicoactivas (alcohol, tabaco, drogas de abuso) causa modificaciones en el ecosistema microbiano gastrointestinal, lo que lleva a la aparición de comorbilidades también ligadas a disbiosis como el estrés, la ansiedad, la inflamación crónica o la depresión; además, actualmente se está investigando si la composición de la microbiota está relacionada con una mayor predisposición a las conductas adictivas. Un posible mecanismo podría ser la influencia de la microbiota intestinal en la producción de oxitocina (hormona liberada por la neurohipófisis), aunque esta relación causal entre microbiota y adicciones no está firmemente demostrada (22).

El **trastorno bipolar**, es otro importante y común desorden mental, que consiste en grandes variaciones del estado de ánimo, energía, comportamiento y pensamiento (con episodios de manía, hipomanía y depresión). En él se ven implicadas la dopamina, la noradrenalina, la serotonina, el GABA, y la acetilcolina. Algunas especies bacterianas como el *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Bacillus mycoides* o *Serratia marcescens*, entre otras, tienen efectos tanto en la dopamina como en la noradrenalina (48).

En casos de trastornos asociados al neurodesarrollo se está empezando a investigar la implicación de la microbiota. Así, en personas con **TDAH** (trastorno por déficit de atención e hiperactividad), el trastorno más común en la infancia y la adolescencia, que consiste en un déficit en funciones ejecutivas, como inhibición del comportamiento (impulsividad), la memoria operativa, el cambio de escenario, la planificación y organización (que suele presentar además alteraciones del sueño como comorbilidad), se han encontrado alteraciones de la microbiota intestinal. Aunque no parece haber cambios en la diversidad de especies microbianas, se observa un aumento de especies de *Bifidobacterium*, mientras que una reducción en *Faecalibacterium* y *Dialister* (49) aunque aún no existen datos clínicos concluyentes que sustenten un abordaje del TDAH a través de la microbiota intestinal (50).

Existen otras patologías, como los **TEA** o trastornos del espectro autista y la esquizofrenia, donde se sabe que existe un contexto de disbiosis en el intestino, con alteración de los metabolitos y reducción de bacterias beneficiosas. Los TEA están condicionados en un 80% por factores genéticos; sin embargo, existen otros factores implicados, como los estados inflamatorios, la obesidad parental, o los sistemas inmunitarios disfuncionales. Estos trastornos están ligados a un aumento de la permeabilidad intestinal, que como ya se ha mencionado anteriormente, consiste en un cruce de metabolitos a través de la membrana del intestino hacia el resto del organismo, incluido el SNC. Sobre los cambios en la diversidad bacteriana, se sabe que en aquellas personas que padecen de TEA, existe una disminución de *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Dialister*, *Prevotella*, *Veillonella* y *Turcibacter*, y a su vez existe un

aumento de *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Desulfovibrio*. Concretamente, el género *Clostridium*, está demostrado que, tras un tratamiento de antibioterapia contra dicho grupo, existe una mejoría de los síntomas. También, existe un gen codificante de la zonulina, molécula que se encarga de regular la permeabilidad intestinal, y que se encuentra sobreexpresado en personas con TEA (51).

Por último, la microbiota también parece estar implicada en trastornos neurodegenerativos como es el caso de la enfermedad de **Parkinson**, segunda enfermedad neurodegenerativa más común (tras el Alzheimer) que afecta a más del 1% de la población anciana mundial y que se caracteriza por un estado neuroinflamatorio con pérdida del control motor voluntario (temblores y rigidez muscular). Un modelo murino demostró hace 5 años la importancia de la microbiota gastrointestinal en los síntomas y, el trasplante de microbiota fecal de pacientes en ratones desprovistos de microbiota, logró reproducir algunos de los síntomas motores. Estudios más recientes de caracterización de la microbiota de pacientes han encontrado que en ellos hay una situación de disbiosis que afecta a familias de bacterias como *Bifidobacteriaceae*, *Christensenellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae* o *Pasteurellaceae*, además de verse alteradas las concentraciones de AGCCs (52,53). En el caso de pacientes con la **enfermedad de Alzheimer**, principal causa de demencia, caracterizada por la acumulación de proteínas amiloides en el tejido nervioso, también se han encontrado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal; reducción en la abundancia de Firmicutes y *Bifidobacterium spp.*, y aumento de *Bacteroidetes*, *Escherichia* y *Shigella spp.*, la cual se ha asociado con inflamación y mayor expresión de proteínas amiloides (54).

Capítulo 3. FACTORES EXTERNOS MODULADORES DEL EIC

3.1 Dieta

Los alimentos que ingerimos afectan a nuestra salud en numerosos aspectos, y ello se debe en parte a la influencia de la dieta en la composición y función metabólica de nuestra microbiota intestinal.

En los últimos años, está aumentando la evidencia que apoya la teoría de cómo la dieta puede influir en nuestro cerebro a través de la microbiota intestinal, aunque como ya se ha mencionado anteriormente, faltan más estudios en población humana; además, las investigaciones que evalúan el impacto de la dieta en la microbiota del intestino, suelen emplear muestras fecales, las cuales no siempre van a poder dar una imagen detallada de la colonización bacteriana exacta de los diferentes tramos intestinales (55).

Para poder conocer cómo funciona esta relación entre los alimentos y el eje intestino-cerebro, hace falta comprender cómo una mayor o menor adherencia a las diferentes dietas condiciona la microbiota intestinal. Se han hecho estudios comparando las comunidades microbianas intestinales de poblaciones que consumen diferentes tipos de dieta a lo largo del mundo, y su posible relación con la mayor incidencia de ciertas patologías.

Así, la dieta predominante en países occidentales como Estados Unidos, alta en grasas saturadas, proteínas animales, sal y azúcares libres, está directamente relacionada con el aumento de algunas patologías como la diabetes tipo II, la obesidad o las enfermedades cardiovasculares, y a su vez con una disminución de la diversidad bacteriana del intestino. En cambio, en aquellos lugares del mundo donde la dieta es más baja en grasas saturadas y con abundante fibra, los individuos presentan una microbiota más diversa y con bacterias potencialmente menos dañinas para el organismo. Un alto consumo de alimentos con mayor proporción de grasas saturadas, está demostrado que provoca disbiosis en el intestino,

haciendo que aumente su permeabilidad, con lo que se reduce la capacidad de almacenar energía y aumenta la inflamación (56).

Por otro lado, los alimentos ricos en fibra (polisacáridos complejos no digeribles), promueven la actividad fermentadora de la microbiota del colón y ciego, cuyos productos son los AGCCs. Aquellas personas que consumen múltiples alimentos con gran cantidad de fibra integral, muestran un aumento de bifidobacterias, lo cual indica que se está desarrollando actividad prebiótica (57).

La dieta mediterránea está compuesta fundamentalmente por vegetales, frutas, legumbres, cereales, ácidos grasos no saturados (principalmente aceite de oliva), un consumo moderado de pescado y huevos, y un bajo consumo de carnes rojas y grasas saturadas; además de un consumo de bajo a moderado de vino tinto durante las comidas. Esta dieta siempre ha estado relacionada con una mayor longevidad y menor prevalencia de enfermedades crónicas como la hipertensión o la diabetes. Existe consenso científico sobre su beneficio para la salud a través de diferentes mecanismos, como la reducción del estrés oxidativo y de los estados inflamatorios del organismo; Aunque aún a día de hoy, es difícil lograr una homogenización de opiniones en cuanto a los beneficios de esta dieta, debido a las diferencias geográficas, sociodemográficas, culturales y ambientales entre las personas que la consume (58).

Determinados nutrientes contenidos en la dieta mediterránea, como los ácidos grasos omega-3 o ciertas vitaminas del grupo B, como la B1, B2, B12, B6 o el ácido fólico, si han demostrado ser beneficiosos. Las vitaminas B, concretamente la B6 y B12, juegan un papel importante en la depresión, a través del ciclo de la homocisteína, en el cual estas dos vitaminas funcionan como cofactores en la conversión de la homocisteína en metionina y cisteína; por ello, una disminución de la ingesta de vitamina B, puede provocar una acumulación de homocisteína y por tanto un aumento de la producción de monoaminas en el cerebro. Esto contribuye en el proceso de aparición de la depresión. Por otro lado, el ácido fólico, está envuelto en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina o la noradrenalina, y una disminución del mismo supondría una reducción de dicha síntesis (59,60).

La abundante fruta y verdura que incluye esta dieta es rica en fibra, cuya fermentación por la microbiota intestinal, tal como ya se ha mencionado, genera AGCCs como el acetato, el propionato o el butirato, que tienen efectos protectores sobre diversas enfermedades. Prevotella es el único grupo dentro de las Bacteroidetes con una relación positiva con los AGCCs, y los individuos con una alta adherencia a la dieta mediterránea tienen mayor presencia de acetato y bifidobacterias, y menores niveles de *Escherichia coli* (Leis R. et al., 2006). Sin embargo, aquellos con baja adherencia y con mayor consumo de alimentos de origen animal que contienen L-carnitina, presentan altos niveles de óxido de trimetilamina urinario (TMAO), asociado con alteraciones del intestino, enfermedades cardiovasculares y cáncer colorectal (54,61).

En cuanto a las dietas Vegetarianas y/o veganas, en los últimos años están teniendo mayor reconocimiento en su capacidad para mejorar la salud del individuo. La dieta vegana parece promover una microbiota especial libre de patobiontes, aportando un efecto protector frente a enfermedades metabólicas e inflamatorias. Como diferencia con otras dietas, aquellos que siguen una dieta vegana o vegetariana que prácticamente no contiene L-carnitina, su microbiota apenas es capaz de producir los dañinos TMAO (62).

El estudio de cohortes realizado por Rees J et al. en 2016, relaciona un adecuado consumo de fibra, frutas y verduras, y almidón resistente (presente en alimentos como la avena o las legumbres), con una mejora de la salud mental de los individuos, así como un mejor estado físico de salud en general (63).

3.2 Ambiente y estilos de vida

Además de la dieta, existen otros factores externos que pueden alterar nuestra microbiota, como pueden ser la actividad física, el estrés, los hábitos tóxicos, e incluso el ambiente en el que vivimos (64).



Figura 6. Factores del estilo de vida (dieta y ejercicio) que determinan el equilibrio en la microbiota intestinal. Tomada de ⁶⁴.

El ejercicio físico tiene múltiples beneficios para nuestra salud, como la reducción del colesterol, el control de la tensión arterial o la disminución de la inflamación, además de prevenir ciertas enfermedades como la osteoporosis o patologías cardiovasculares. La relación entre el ejercicio físico y la microbiota intestinal es bidireccional. Los AGCCs generados por la microbiota del intestino, consiguen regular el metabolismo energético del organismo. A su vez, la actividad física aumenta los niveles de butirato producido por la microbiota y hace que se libere cortisol y noradrenalina, que pueden influir en la microbiota.

Además, se van a liberar mioquinas (citoquinas producidas por el músculo esquelético en respuesta al ejercicio), se aumenta el tránsito intestinal, se pierde peso y aumentan los niveles de IgA, lo cual va a tener un impacto beneficioso en la microbiota. En cuanto a los ácidos biliares intestinales, estos se van a ver reducidos con la práctica de ejercicio, y tendrán un efecto inhibitorio sobre ciertos grupos bacterianos. Existen estudios, aunque la gran mayoría llevados a cabo en animales, que indican cómo el ejercicio ayudaría a aumentar la diversidad de bacterias del intestino y la cantidad de grupos beneficiosos para el organismo (64).

El estrés es otro factor relacionado de forma bidireccional con la microbiota intestinal, a través del nervio vago, procesos inflamatorios, hormonas y neurotransmisores, entre otros. Así, el estrés provoca un aumento en la producción de la hormona corticotropina por la hipófisis y de catecolamina por parte del SNC, lo cual puede llevar a la aparición de disbiosis, aumento de la permeabilidad intestinal y a una liberación de neurotransmisores relacionados con enfermedades. El efecto del estrés sobre la microbiota se puede observar en el estudio de individuos que, tras prácticas de reducción de estrés, como puede ser la meditación, muestran mayores niveles de AGCCs y procesos antiinflamatorios (65).

Por otro lado, el consumo de sustancias como el alcohol o el tabaco, ya reconocidas como dañinas para el organismo, también afecta de manera negativa a la microbiota. El alcohol crea disbiosis en el intestino, provocando alteraciones de Firmicutes y Bacteroidetes, y aumentando la proporción de Proteobacterias (66). En humanos, el consumo crónico de alcohol, también se

asocia con un alto nivel de endotoxinas en sangre, lo cual indica que la disbiosis provocada supone un aumento de la permeabilidad del intestino (67). El estudio de Cueva C. et al., 2017 muestracómo un consumo moderado de vino tinto que contiene polifenoles, puede estar asociado a un efecto prebiótico por un aumento de *Bifidobacterium*, a la síntesis de ácidos orgánicos beneficiosos y a la inhibición de grupos de bacterias patógenas. Sin embargo, los beneficios que pueden tener los polifenoles sobre el organismo, dependen de las variaciones genéticas y de la microbiota intestinal del huésped (68).

El tabaco también es otro importante factor del cual conocemos sus efectos negativos en la microbiota, tanto de la boca, del esófago y la gástrica. En el intestino, el tabaco afecta a la composición de la microbiota y a la inflamación del mismo. En individuos con un hábito tabáquico activo, se ha observado una mayor cantidad de *Bacteroides* y *Prevotella*, grupos bacterianos asociados con inflamación del colon. Sin embargo, aún falta mucho por conocer sobre los efectos del tabaco sobre la microbiota intestinal (65).

3.3 Consumo de fármacos

El consumo de medicamentos, como antibióticos, ansiolíticos o antidepresivos, es uno de los factores externos que más diferencia la composición de la microbiota intestinal entre individuos. De entre todos ellos, destacan los antibióticos como principales disruptores de las comunidades microbianas. Su consumo abusivo y/o inadecuado puede provocar un mayor de riesgo de padecer infecciones, enfermedades atópicas o síndrome metabólico. Entre las alteraciones que sufre la microbiota, destaca el aumento de la colonización por *Clostridium difficile*, gracias a cambios metabólicos que favorecen su crecimiento. Esta bacteria puede causar diarrea y enfermedades más graves como la colitis (65).

Se ha podido comprobar que los efectos de la toma de antibióticos pueden perdurar hasta cuatro años en el tiempo (65,69).

Sin embargo, en el estudio de Mikkelsen K.H. et al. de 2015, en el que se analizaron muestras fecales de individuos que habían sido tratados con antibióticos, se apreció un descenso en el número de enterococos, coliformes y bifidobacterias, pero 180 días después del tratamiento, aunque estos grupos de bacterias, así como el resto, volvieron al mismo nivel que tenían antes de iniciar la toma de antibióticos (70).

El uso innecesario de antibióticos, además, está suponiendo una resistencia de los microorganismos patógenos a sus efectos, por lo que además de alterar la microbiota intestinal, el problema de base no se habrá conseguido solucionar (71).

Capítulo 4. TERAPIAS DIRIGIDAS AL EIC EN SALUD MENTAL

Tras haber analizado en los capítulos previos la relación entre la microbiota intestinal y la salud mental, este capítulo tratará de la evidencia actual sobre cómo la modulación de la microbiota a través de la suplementación dietética con psicobióticos, puede servir como tratamiento alternativo o coadyuvante, e incluso como profilaxis, de ciertos desórdenes de etiología mental.

Sin embargo, hay que señalar que los resultados obtenidos carecen de la consistencia suficiente, debido a que aún hay pocos estudios estandarizados controlados que incluyan un número suficiente de pacientes y controles sanos. Además, los mecanismos por los cuales los psicobióticos ejercen beneficio no son del todo conocidos, aunque parece que los posibles efectos sobre el eje intestino-cerebro implican acciones sobre el sistema entérico, sobre el inmunológico, sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y en la regulación de la permeabilidad del epitelio intestinal (ver figura 7).

Anteriormente, el término “psicobiótico”, hacía referencia a aquellos probióticos que pudiesen causar ansiedad, alteraciones del estado de ánimo, y de la función cognitiva. Sin embargo, en la actualidad, engloba a aquellas terapias o intervenciones que se apliquen a través de la microbiota intestinal, como probióticos y prebióticos, y que son usadas para el tratamiento de problemas de salud mental (72).

4.1 Probióticos

La primera referencia que existe sobre los probióticos se remonta a 1965, cuando Lilly y Stillwell los definieron como sustancias producidas por bacterias que promueven el crecimiento de otras bacterias (73). En 2001 la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), definieron a los probióticos como “microorganismos vivos no patógenos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador”. Unos años después, esta definición sigue siendo usada por la comunidad científica y avalada por la actual SEMiPyP (Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos) y por la ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics). Los probióticos son generalmente bacterias, siendo requisito para su uso terapéutico que sean seguros para el individuo, y que el beneficio ofrecido sea cepa dependiente, es decir, no toda la especie bacteriana va a desarrollar la misma función (SEMiPyP).

Los efectos terapéuticos de los probióticos no residen en la posibilidad de rediseñar la microbiota, sino en compartir genes y metabolitos, en reforzar la microbiota dañada y en influir a células inmunes y epiteliales (74). *Lactobacilos*, *Bifidobacterias* y la levadura *Saccharomyces boulardi*, son los grupos clásicos usados como probióticos, aunque recientemente, también se consideran como beneficiosos *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium*. Estos grupos promueven un refuerzo de la barrera intestinal, reducen la inflamación, e incluso pueden ayudar a regular los niveles de glucosa; sin embargo, los mecanismos de acción aún no se han conseguido establecer de forma clara, debido a la diferencia de efectos obtenidos entre individuos (75).

Estudios como el llevado a cabo por Messaoudi M. et al. en 2011, establecen que el consumo de probióticos (*L. helveticus* y *B. longum*) durante un mes, mitiga el **estrés** psicológico y, por tanto, supondrían un nuevo abordaje de las patologías de etiología mental, como la **ansiedad** o la **depresión** (76). *Lactobacillus rhamnosus* ha sido identificada inicialmente como una especie probiótica ansiolítica moduladora del sistema GABAérgico (asociado con déficits cognitivos en pacientes con ansiedad, depresión o esquizofrenia (77); el candidato más reciente y con mayor potencialidad es *Lactobacillus plantarum* DR7, que ha mostrado ser capaz de reducir los síntomas de estrés y ansiedad en adultos, mejorar varias funciones cognitivas y de memoria, reducir los niveles circulantes de cortisol y citocinas proinflamatorias (78); en cuanto al efecto de los probióticos en la depresión, se han llevado a cabo estudios con diferente criterio (en pacientes sanos, en pacientes con síntomas, pero no diagnosticados y en pacientes con diagnóstico de depresión mayor). Parece que podrían tener efecto beneficioso significativo principalmente en personas con síntomas preexistentes. Las especies con mayor eficacia fueron *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus* y *L. casei*. Un hallazgo interesante es que estudios en pacientes con depresión resistente a los tratamientos antidepresivos convencionales, la suplementación con probióticos logró mejorarla en gran parte de los casos (79).

Parece que los probióticos podrían ejercer su efecto beneficioso en los trastornos de ansiosos y depresivos, participando en la función cognitiva y emocional, a través de los siguientes mecanismos:

- Actúan sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y sobre los glucocorticoides inducidos por estrés, provocando menor liberación de citoquinas proinflamatorias.

- Modulan la producción de neurotransmisores como el GABA y el glutamato (controladores del balance excitación-inhibición).
- Inducen de la síntesis del factor neurotrófico neuronal (disminuido en la ansiedad y la depresión).

Hay evidencias de la asociación entre **TDAH** y ciertos aspectos nutricionales como carencia de zinc, magnesio o ácidos grasos poliinsaturados, consumo excesivo de azúcar o ciertos colorantes alimentarios. Estudios recientes en niños que tomaron probióticos (p.ej. *L. rhamnosus* GG) durante los primeros años de vida, mostraron que ello lograba una reducción del riesgo de desarrollar TDAH en la adolescencia y que en niños que sufrían de esta patología, llevaba a una reducción de síntomas (impulsividad y conductas agresivas). En cuanto a los mecanismos para estos efectos se desconocen aún, pero podrían estar relacionados con una reducción en el número de Bifidobacterias, una restauración de la integridad de la barrera intestinal y acciones inmunomoduladoras (inhibición de células pro-inflamatorias) (80,81).

Algunos ensayos clínicos llevados a cabo en los últimos 3 años, han encontrado efectos beneficiosos (principalmente estabilización del ánimo) de la administración de probióticos en pacientes con **trastorno bipolar**. La combinación de Lactobacilos y Bifidobacterias durante 3 meses logró reducir el ánimo depresivo, una pequeña mejora de los síntomas maníacos y una mejora significativa en el rendimiento cognitivo, lo que podría predecir un mejor funcionamiento social (82). En otro ensayo clínico, la suplementación combinada de *L. rhamnosus* GG con *B. lactis* Bb12 durante 6 meses en pacientes hospitalizados por episodio maníaco, logró una menor tasa de rehospitalización y una estancia hospitalaria más breve durante la rehospitalización (83).

En cuanto a los efectos de los probióticos en la **esquizofrenia**, los escasos estudios llevados a cabo han empleado Bifidobacterias y Lactobacilos, mostrando resultados inconsistentes en cuanto a la mejora de los síntomas psicóticos, aunque podría darse una reducción en los síntomas de ansiedad y depresión. Ello puede deberse en parte a la heterogeneidad clínica de esta enfermedad (84). A pesar de que, de los estudios llevados a cabo no se puede concluir una clara mejoría de la clínica, aquellos pacientes que habían sido suplementados tuvieron generalmente una disminución de las molestias digestivas como el estreñimiento, un importante efecto secundario de los tratamientos antipsicóticos para dichas enfermedades. Así pues, la suplementación con probióticos orales se relaciona con una reducción de la permeabilidad intestinal y de la inflamación, reducción de los niveles de hormonas del estrés, formación de AGCCs, además de contribuir a la síntesis y acción de neurotransmisores y factores neurotróficos, (85). Todo ello supondría una repercusión positiva en aquellos individuos que sufren de desórdenes neuropsicológicos asociados con el estado del intestino y su microbiota. Sin embargo, aún hacen falta más estudios que consigan determinar la eficacia y seguridad de la suplementación con probióticos orales en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

4.2 Prebióticos

Los prebióticos, también conocidos como fibra dietética, fueron definidos en un primer momento como “un ingrediente no digestible de la comida que afectaba de forma beneficiosa al huésped mediante una estimulación selectiva del crecimiento y/o de la actividad de una o de un número ilimitado de bacterias del colon” (86). Además, originan energía, metabolitos y micronutrientes utilizados por el hospedador (87).

Entre los principales componentes no digeribles de los alimentos con acción prebiótica, destacan los carbohidratos (oligo- y polisacáridos), que pueden estar presentes de forma natural en alimentos tales como la leche y la miel, así como en hortalizas, verduras, frutas,

cereales, legumbres y frutos secos. Otros se pueden obtener mediante procesos químicos o enzimáticos.

En cuanto al criterio para distinguir entre los carbohidratos, cuáles son prebióticos, existen una serie de requisitos, aunque no todos son siempre posibles de cumplir:

- Ser resistentes al ácido gástrico, a la hidrólisis de ciertas enzimas presentes en mamíferos y a la absorción gastrointestinal, garantizando que una cantidad adecuada llegue al intestino para los procesos de fermentación.
- Servir como sustrato en la fermentación llevada a cabo por la microbiota intestinal.
- Proporcionar una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de aquellas bacterias que contribuyen en el mantenimiento de la salud del individuo (88).

Así, entre los prebióticos se encuentran la lactulosa (disacárido que se obtiene por isomerización de la lactosa utilizando catalizadores básicos), la inulina (oligosacáridos de achicoria o soja), y los fructo y galacto-oligosacáridos (denominados FOS y GOS, respectivamente); estos dos últimos son los más estudiados como posible tratamiento en desórdenes mentales.

La administración de prebióticos se relaciona con una mejora de funciones cerebrales y con la prevención de algunos desórdenes neurológicos. Los FOS y los GOS se han relacionado con un aumento de la producción de las beneficiosas Bifidobacterias y Lactobacilos, aunque son los GOS los que ofrecen resultados más prometedores, además de corresponderse con una disminución del cortisol (89). Algunos estudios asocian la suplementación con prebióticos con cambios en el comportamiento relacionados con la ansiedad, la depresión, el estrés, la función cognitiva y con el comportamiento social (90,91).

Los prebióticos también se asocian con un aumento de AGCCs (acetato y propionato) y con la reducción de citoquinas proinflamatorias y corticoesteroides producidos por el estrés crónico en ratones. Además, también ayudan a aumentar la diversidad de la microbiota intestinal y la colonización de las beneficiosas bifidobacterias, que como ya se ha mencionado anteriormente, supone un efecto positivo en el eje intestino-cerebro (84,92).

4.3 Simbióticos

Los simbióticos son sustancias que combinan tanto probióticos como prebióticos, como serían los lácteos ricos en fibra que han sido fermentados por bacterias o levaduras. Estos pueden modificar la composición de la microbiota intestinal, produciendo, por ejemplo, una disminución de la inflamación de la mucosa del intestino (93).

Las leches fermentadas, como el kéfir o el dahi, también contienen prebióticos, tales como aminoazúcares, pectinas, galactanos, almidones resistentes o inulina. Estas se consiguen gracias al uso de bacterias lácticas como *Lactobacillus bulgaricus*, *L. acidophilus* o *L. rhamnosus*, que convierten la lactosa en ácido láctico (94).

En 2013 se realizó un estudio con mujeres sanas, a las que se les suplementó con leche fermentada que incluía probióticos como *B. lactis*, entre otros. Se observó que la ingesta de la leche podría modular la capacidad de respuesta de una extensa red cerebral (95).

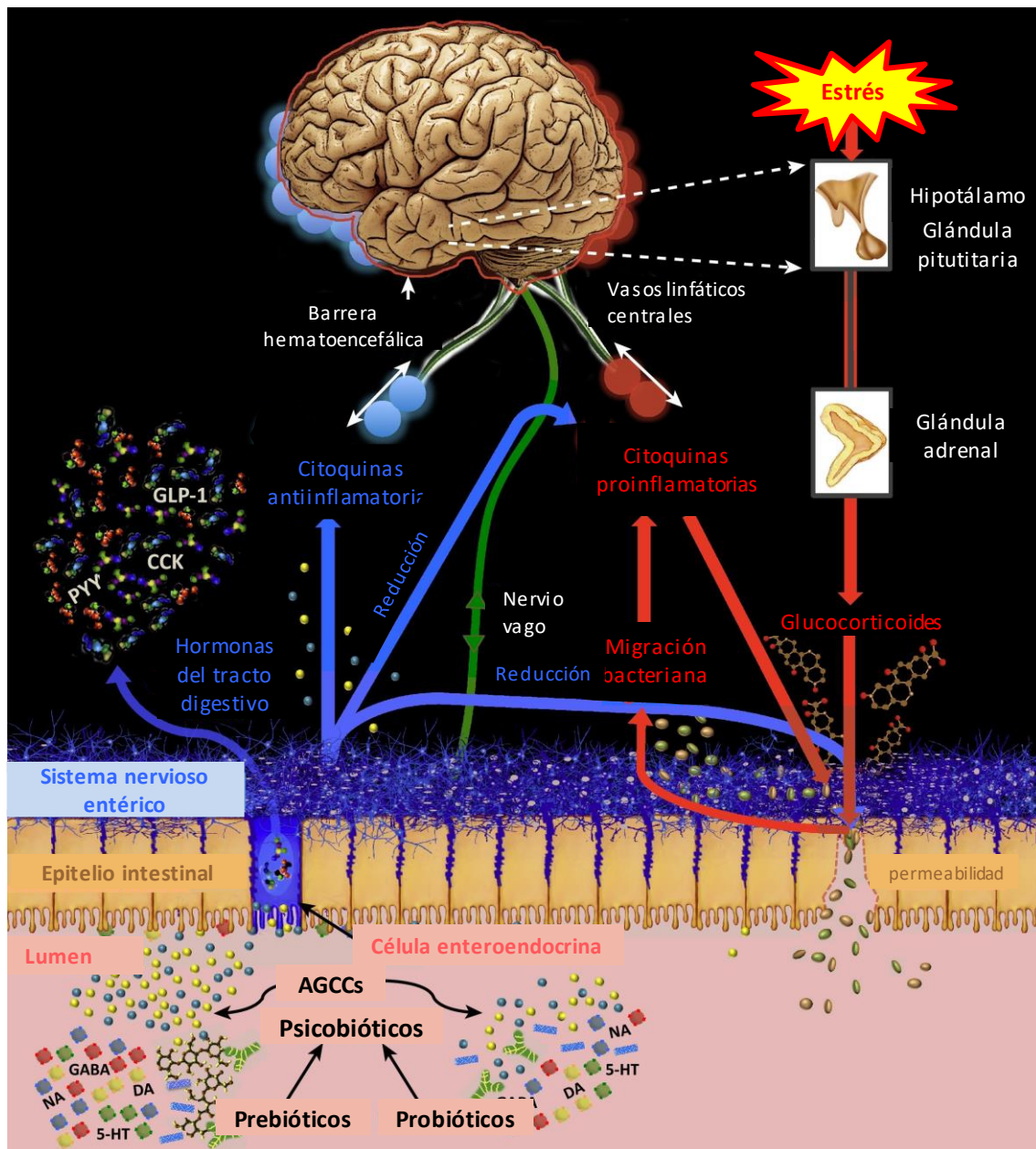


Figura 7. Acción de los psicobióticos sobre los sistemas entérico, inmunológico y neuroendocrino.
Adaptada de ⁷².

CONCLUSIONES

Según la Encuesta Nacional de Salud, realizada en España en el año 2017 por el Ministerio de Sanidad, más de una de cada diez personas a partir de los 15 años, ha sido diagnosticada con un problema de salud mental. En esta encuesta también se determinó que factores como el género, la edad, la discapacidad o la situación socioeconómica influían en la prevalencia de los trastornos mentales. La encuesta también muestra el alarmante consumo de psicofármacos, y en contraposición, la baja frecuencia con la que la población afectada visita los servicios de salud mental. El informe llevado a cabo por la JIFE (Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes) en 2019, determina que España encabeza la lista de países del mundo en el consumo de benzodiacepinas, en el tratamiento principalmente de trastornos como el insomnio o la ansiedad; además, el tratamiento mantenido con estos fármacos, suele terminar creando abuso y dependencia, además de no solucionar el problema inicial. En este contexto, buscar nuevas líneas terapéuticas, es de gran importancia.

En la actualidad, existe evidencia importante sobre cómo la salud mental se puede ver influida por la microbiota que habita nuestro intestino, a través del eje intestino-cerebro, lo cual abre nuevos caminos hacia posibles tratamientos de las enfermedades neuropsiquiátricas, mediante la modulación de las bacterias intestinales. Cambios en la dieta, como un aumento del consumo de frutas y verduras y una disminución de grasas saturadas y azúcares libres; una modificación de los hábitos diarios, como el llevar una vida más activa y eliminar el tabaco; o una suplementación con probióticos y prebióticos, pueden tener efectos positivos en los pacientes que sufren este tipo de patologías, e incluso prevenirlas. Estas intervenciones pueden ser llevadas a cabo por los profesionales de enfermería, por ejemplo, en las consultas de Atención Primaria o en las unidades de Salud Mental, en conjunto con el resto de los profesionales de la salud. Sin embargo, existen aún ciertas limitaciones, como la necesidad de llevar a cabo más estudios en humanos donde se observen los efectos terapéuticos de dichas intervenciones.

Así, el personal de enfermería podría contribuir tanto a la investigación (recogiendo datos en los estudios clínicos) como a la implementación de nuevas terapias alternativas o complementarias de las existentes (educando al paciente en los nuevos conocimientos científicos que justifican su uso).

BIBLIOGRAFÍA

1. Margulis L, Fester R. Bellagio conference and book. Symbiosis as Source of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis. Conference--June 25-30, 1989, Bellagio Conference Center, Italy. Symbiosis. 1991; 11:93–101.
2. Simon, J. C., Marchesi, J. R., Mougel, C., & Selosse, M. A. Host-microbiota interactions: From holobiont theory to analysis. *Microbiome*; 2019; 7(1), 1–5. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-019-0619-4>.
3. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; Jun 9;95(12):6578-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.6578>.
4. Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I. The Hologenome Concept of Evolution: Medical Implications. *Rambam Maimonides Med J*. 2019; 10(1). DOI: 10.5041/RMMJ.10359. Disponible en: <https://www.rmmj.org.il/issues/40/articles/899>.
5. Peláez, C., Requena, T. La microbiota intestinal. 1ª ed. Lugar de publicación: Editorial CSIC; 2017.
6. Rosenberg, E., & Zilber-Rosenberg, I. The hologenome concept of evolution after 10 years. *Microbiome*. 2018; 6(1), 78. DOI: 10.1186/s40168-018-0457-9. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-018-0457-9>.
7. McDonald, D., Hyde, E., Debelius, J. W., Morton, J. T., Gonzalez, A., Ackermann, G., Aksenov, A. A., Behsaz, B., Brennan, C., Chen, Y., DeRight Goldasich, L., Dorrestein, P. C., Dunn, R. R., Fahimipour, A. K., Gaffney, J., Gilbert, J. A., Gogul, G., Green, J. L., Hugenholtz, P., ... Knight, R. (2018). American gut: an open platform for citizen-science microbiome research. *BioRxiv*, 3(3), 1–28. DOI: 10.1101/277970. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSystems.00031-18>.
8. Scotti, E., Boué, S., Sasso, G. Lo, Zanetti, F., Belcastro, V., Poussin, C., Sierro, N., Battey, J., Gimalac, A., Ivanov, N. V, & Hoeng, J. Exploring the microbiome in health and disease. *Toxicology Research and Application*. 2017. DOI: 10.1177/2397847317741884. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2397847317741884>.
9. Feng, Q., Chen, W. D., & Wang, Y. D. Gut microbiota: An integral moderator in health and disease. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 1–8. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00151. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00151/full>.
10. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, Cicerone C, Corazzari E, Pantanella F, Schippa S. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*. 2016 Jan;39(1):1-12. Disponible en: http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2016/1/1.pdf.
11. Delgado S. Microbiota intestinal humana: análisis y evolución de poblaciones representativas e identificación de bacterias probióticas. *Digital.CSIC*. 2005; Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/5220>.
12. Mitsuoka, T. Establishment of intestinal bacteriology. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. 2014; 33(3), 99–116. DOI: 10.12938/bmfh.33.99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4096684/>.
13. Pasolli E, Asnicar F, Manara S, Zolfo M, Karcher N, Armanini F, Beghini F, Manghi P, Tett A, Ghensi P, Collado MC, et.al. Extensive Unexplored Human Microbiome Diversity Revealed by Over 150,000 Genomes from Metagenomes Spanning Age, Geography, and Lifestyle. *Cell*; 2019; 176: 649 – 662.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.001. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867419300017>.

14. Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The perinatal microbiome and pregnancy: Moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(6):1–23. DOI: 10.1101/cshperspect.a023051. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/6/a023051>.
15. Rutayisire, E., Huang, K., Liu, Y., & Tao, F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterology.* 2016; 16(1), 1–12. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-016-0498-0>.
16. Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V. D., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G., & Furet, J. P. The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology.* 2009; 9, 1–6. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123. Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-9-123>.
17. Ottman, N., Smidt, H., de Vos, W. M., & Belzer, C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,* 2012; 104. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00104. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2012.00104/full>.
18. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 May;9(5):313–23. DOI: 10.1038/nri2515. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2009 Aug;9(8):600. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4095778/>.
19. van der Hee B, Wells JM. Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends Microbiol.* 2021 Mar 2:S0966-842X(21)00035-4. DOI: 10.1016/j.tim.2021.02.001. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X21000354?via%3Dihub>.
20. S Diaz Heijtz, R. et al., Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc.Natl Acad. Sci. USA;* 2011; 108, 3047–3052, DOI: 10.1073/pnas.1010529108. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/108/7/3047>.
21. Lee Y, Kim YK. Understanding the Connection Between the Gut-Brain Axis and Stress/Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2021; 12;23(5):22. DOI: 10.1007/s11920-021-01235-x. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-021-01235-x>.
22. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, et.al.. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019; 99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018. Disponible en: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00018.2018?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org.
23. World Health Organization. Mental Disorders [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.
24. Pavlov I. Lectures on Activities of Major Gastrointestinal Glands (Lekcji o robotie glównych pizszcziewaritielnych zielez). St. Petersburg, Russia: I. N. Kushnereff & Ko.,1897).
25. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004 Mar; 55(1 Pt 2):137–54. Disponible en: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/03_04/pdf/137_03_04_article.pdf.
26. Craig AD. How do you feel–now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10: 59 –70. DOI:10.1038/nrn2555. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrn2555>.

27. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Nov; 10(11):735-42. DOI: 10.1038/nrmicro2876. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2876>.
28. Dinan, T. G., & Cryan, J. F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2017; 46(1), 77–89. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889855316300826?via%3Dihub>.
29. Wang, H. X., & Wang, Y. P. Gut microbiota-brain axis. *Chinese Medical Journal.* 2016; 129(19), 2373–2380. DOI: 10.4103/0366-6999.190667. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040025/>.
30. Morais, L.H., Schreiber, H.L. & Mazmanian, S.K. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:241–255. DOI: 10.1038/s41579-020-00460-0. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00460-0>.
31. Duerkop, B. A., Vaishnava, S. & Hooper, L. V. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity.* 2009; 31: 368–376. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.009. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761309003677>.
32. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(1):5–22. DOI: 10.1007/s13311-017-0600-5. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-017-0600-5>.
33. Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, et.al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science.* 2018; 361(6408). DOI: 10.1126/science. aat5236. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/361/6408/eaat5236>.
34. Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011; 108(38), 16050–16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/108/38/16050>.
35. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:195-219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4939-0897-4_9.
36. Jones LA, Sun EW, Martin AM, Keating DJ. The ever-changing roles of serotonin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2020;125(November 2019):105776. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105776. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272520300935>.
37. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. 2015;161():264–76. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867415002482?via%3Dihub>.
38. Ramírez, Leslie Alejandra, Pérez-Padilla, Elsy Arlene, García-Oscos, Francisco, Salgado, Humberto, Atzori, Marco, Pineda, Juan Carlos, Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica.* 2018;38(3):437-450. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?>.
39. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015; 277:32–48.

- DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432814004768?via%3DiHub>.
40. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*. 2016; 8(1):1–15. 311. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.69. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/1/56>.
 41. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF, Microbial genes, brain & behaviour epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes, Brain and Behavior*. 2014; 13(1):69-86. DOI: 10.1111/gbb.12109. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/gbb.12109>.
 42. Flowers, S. A., & Ellingrod, V. L. The Microbiome in Mental Health: Potential Contribution of Gut Microbiota in Disease and Pharmacotherapy Management. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(10), 910–916. DOI: 10.1002/phar.1640.
 43. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun*. 2017; 66:9–17. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.016
 44. Mónica De la Fuente del Rey M, González-Pinto A, Pérez Miralles FC. Documento de Consenso Técnico sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas. [Internet]. 2006. 1–6 p. Disponible en: [Microbiota en Neuropsiquiatría 2021 \(00000005\).pdf](#)
 45. R. Diaz Heijtz, S. Wang, F. Anuar, Y. Qian, B. Bjorkholm, A. Samuelsson, M.L. Hibberd, H. Forssberg, S. Pettersson, Normal gut microbiota modulates brain development and behavior, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108, pp. 3047-3052. DOI: [10.1073/pnas.1010529108](#).
 46. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, Tames H. et.al., *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep*. 2020; 10(1):14112. DOI: 10.1038/s41598-020-70986-z.
 47. Engevik MA, Luck B, Visuthranukul C, et.al. Human-Derived *Bifidobacterium dentium* Modulates the Mammalian Serotonergic System and Gut-Brain Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021; 11(1):221-248. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.08.002
 48. Lucidi, L, Pettorruso, M., Vellante, F. et al., Gut Microbiota and Bipolar Disorder: An Overview on a Novel Biomarker for Diagnosis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22, 3723. DOI: [10.3390/ijms22073723](#).
 49. Sukmajaya, A. C., Lusida, M. I., Soetjipto, & Setiawati, Y. Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of general psychiatry*. 2021; 20(1), 12. DOI: [10.1186/s12991-021-00330-w](#).
 50. Kalenik A, Kardaś K, Rahnema A, Sirojć K, Wolańczyk T. Gut microbiota and probiotic therapy in ADHD: A review of current knowledge. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 110:110277. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110277.
 51. Fattorusso A, Di Genova L, Dell’Isola G, Mencaroni E, Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients* [Internet]. 2019; 11(3):521. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/521>
 52. Sampson, T. R. et al., Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson’s disease. 2016; *Cell* 167, 1469–1480. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
 53. Tetel MJ, de Vries GJ, Melcangi RC, Panzica G, O’Mahony SM. Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *J Neuroendocrinol*. 2018; 30(2): 48 DOI: [10.1073/pnas.1010529108](#).

54. Vogt, N. M. et al., Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci.* 2017; Rep. 7, 13537. DOI: 10.1038/s41598-017-13601-y.
55. Oriach CS, Robertson RC, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clin Nutr Exp.* 2016; 6:25–38.
56. E. Angela Murphy, Kandy T. Velazquez and KMH. Influence of High-Fat-Diet on Gut Microbiota: A Driving Force for Chronic Disease Risk. HHS Public Access. 2015. DOI: 10.1097/MCO.000000000000209.
57. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(1):35–56. DOI: [10.1038/s41575-018-0061-2](https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2).
58. Féart C. Adherence to a Mediterranean Diet, Cognitive Decline, and Risk of Dementia. *JAMA.* 2009; 302(6):638. DOI: 10.1001/jama.2009.1146.
59. Sánchez-Villegas A, Henríquez P, Bes-Rastrollo M, Doreste J. Mediterranean diet and depression. *Public Health Nutr.* 2006; 9(8A):1104–9. DOI: 10.1017/S1368980007668578.
60. Sandhu K V., Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res.* 2017; 179:223–44. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.10.002.
61. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016; 65(11):1812–21. DOI: [10.1136/gutjnl-2015-309957](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957).
62. Glick-Bauer M, Yeh MC. The health advantage of a vegan diet: Exploring the gut microbiota connection. *Nutrients.* 2014; 6(11):4822–38. DOI: 10.3390/nu6114822.
63. Rees J, Bagatini SR, Lo J, Hodgson JM, Christophersen CT, Daly RM, et al. Association between Fruit and Vegetable Intakes and Mental Health in the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Cohort. *Nutrients.* 2021; 13(5):1–18. DOI: 10.3390/nu13051447.
64. Moreno B de L, Soltero RG, Bressa C, Bailén M, Larrosa M. Lifestyle modulation of gut microbiota. *Nutr Hosp.* 2019; 36(Ext3):35–9. DOI: 10.20960/nh.02805.
65. Dong TS, and Arpana Gupta. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Physiol Behav.* 2019; 176(3):139–48. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.067.
66. Phillip A. Engen, PA Stefan J. Green, Ph.D.; Robin M. Voigt, Ph.D.; Christopher B. Forsyth, Ph.D.; and Ali Keshavarzian MD. Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Gastrointest Microbiome.* 2015. PMID: 26695747.
67. Ballway JW, Song BJ. Translational approaches with antioxidant phytochemicals against alcohol-mediated oxidative stress, gut dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, and fatty liver disease. *Antioxidants.* 2021; 10(3):1–34. DOI: 10.3390/antiox10030384.
68. Cueva C, Gil-Sánchez I, Ayuda-Durán B, González-Manzano S, González-Paramás AM, Santos-Buelga C, et al. An integrated view of the effects of wine polyphenols and their relevant metabolites on gut and host health. *Molecules.* 2017; 22(1):1–15. DOI: 10.3390/molecules22010099.
69. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One.* 2010; 5(3). DOI: 10.1371/journal.pone.0009836.
70. Mikkelsen KH, Frost M, Bahl MI, Licht TR, Jensen US, Rosenberg J, et al. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism. 2015; 10(11). DOI: 10.1371/journal.pone.0142352.

71. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med.* 2016; 22(6):458–78. DOI: [10.1016/j.molmed.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.04.003).
72. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci.* 2016; 39(11):763–81. DOI: [10.1016/j.tins.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002).
73. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science.* 1965; 147(3659):747–8. DOI: [10.1126/science.147.3659.747](https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747).
74. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020. DOI: [10.3389/fcimb.2019.00454](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454).
75. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol* [Internet]. 2017; 2(5):17057. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nmicrobiol201757>
76. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011; 105(5):755–64. DOI: [10.1017/S0007114510004319](https://doi.org/10.1017/S0007114510004319).
77. Zeng CR, Yang P, Cao T, Gu YX, Li NN, Zhang BK, et al. Gut microbiota: An intermediary between metabolic syndrome and cognitive deficits in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2021. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2020.110097](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110097).
78. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2019; 10(4):355-73. DOI: [10.3920/bm2018.0135](https://doi.org/10.3920/bm2018.0135).
79. Bambling M, Edwards SC, Hall S, Vitetta L. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacology.* 2017; 25(2):271-4. DOI: [10.1007/s10787-017-0311-x](https://doi.org/10.1007/s10787-017-0311-x).
80. Pärty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res.* 2015; 77(6):823-828. DOI: [10.1038/pr.2015.51](https://doi.org/10.1038/pr.2015.51).
81. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015; 48:258-264. DOI: [10.1016/j.bbi.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003).
82. Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, et al. Probiotic treatment in individuals with euthymic bipolar disorder: A pilot-study on clinical changes and compliance. *Neuropsychobiology.* 2020; 79(1):71-79. DOI: [10.1159/000493867](https://doi.org/10.1159/000493867).
83. Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disord.* 2018; 20(7):614-621. DOI: [10.1111/bdi.12652](https://doi.org/10.1111/bdi.12652).
84. Okubo R, Koga M, Katsumata N, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: a proof-of-concept study. *J Affect Disord.* 2018; 245:377–385. DOI: [10.1016/j.jad.2018.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.011)
85. Suganya K, Koo BS. Gut–brain axis: Role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20):1–29. DOI: [10.3390/ijms21207551](https://doi.org/10.3390/ijms21207551).

86. Gibson GR., Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995; 125:1401-1412. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
87. Corzo N., Alonso J. L, Azpiroz F. et.al., Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr Hosp.* 2015; 31(Supl.1):99-118. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup1.871.
88. Roberfroid M. Prebiotics: The concept revisited. *J Nutr.* 2007; 137(3). DOI: 10.1093/jn/137.3.830s.
89. Ansari F, Pourjafar H, Tabrizi A, Homayouni A. The Effects of Probiotics and Prebiotics on Mental Disorders: A Review on Depression, Anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020; 21(7):555–65. DOI: 10.2174/1389201021666200107113812.
90. Burokas, A.; Arbolea, S.; Moloney, R.D.; Peterson, V.L.; Murphy, K.; Clarke, G.; Stanton, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Targeting the microbiota-gut-brain axis: Prebiotics have anxiolytic and anti-depressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol. Psychiatry,* 2017; 82(7), 472-487. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.12.031.
91. Chen, D.; Yang, X.; Yang, J.; Lai, G.; Yong, T.; Tang, X.; Shuai, O.; Zhou, G.; Xie, Y.; Wu, Q. Prebiotic effect of fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis. *Front. Aging Neurosci.,* 2017; 9, 403. DOI: [10.3389/fnagi.2017.00403](https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00403).
92. Zeng CR, Yang P, Cao T, Gu YX, Li NN, Zhang BK, et al. Gut microbiota: An intermediary between metabolic syndrome and cognitive deficits in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2021. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110097.
93. Rosas MR. Inmunonutrición. Probióticos, prebióticos y simbióticos. [Internet]. 2011; 30:54–9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-X0212047X11247515>.
94. Requena T, Janer C, Peláez C. Leches fermentadas probióticas. *Cienc y Tecnol Prod Lácteos.* [Internet]. 2003;5–8. Disponible en: http://digital.csic.es/bitstream/10261/5774/1/Leches_probioticas_AGROCSIC.pdf.
95. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology* [Internet]. 2013; 144(7):1394-1401. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513002928>.

ABREVIATURAS

SI	Sistema inmunitario
AGCCs	Ácidos grasos de cadena corta
TGI	Tracto gastro-intestinal
ID	Intestino delgado
EIC	Eje intestino-cerebro
IgA	Inmunoglobulinas A
PAMs	Péptidos antimicrobianos
SNE	Sistema nervioso entérico
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HHA	Hipotálamo-hipofisario-adrenal (eje)
NPY	Neuropéptido Y
IL	Interleuquinas (1-10)
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
CRH	Hormona liberadora de hormona corticotropina
Tph	Enzima triptófano hidrolasa
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
OMS	Organización Mundial de la Salud
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
QPS	Qualified Presumption of Safety
TEA	Trastornos del espectro autista
TDAH	Trastornos de déficit de atención e hiperactividad
GF	Ratones libres de gérmenes
SPF	Ratones libres de patógenos específicos
TMAO	N-óxido de trimetilamina